Л. Титце,
Г. Браше, К. Герике

ДОМИНО-РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Lutz F. Tietze, Gordon Brasche,
and Kersten M. Gerike

Domino Reactions in Organic Synthesis

Л. Титце, Г. Браше, К. Герике

ДОМИНО-РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Принятые сокращения

)))	действие ультразвука (ультразвуковое облучение)
18-C-6	18-краун-6-эфир
A-3CR (A-4CR)	трех(четырех)компонентная реакция Азингера
Ac	ацетил
acac	ацетилацетонато
ACCN	1,1′-азобис(циклогексанкарбонитрил)
AcOH	уксусная кислота
Ac_2O	уксусный ангидрид
AIBN	2,2′-азобисизобутиронитрил
ALA	δ-аминолевулиновая кислота
ALB	алюминийлитийбис((*S*)-бииафтоксидный) комплекс
All	аллил
Ar	арил
BB-4CR	четырехкомпонентная реакция Бухерера–Бергса
BEH	бактериальная эпоксидгидролаза
$BF_3{\cdot}OEt_2$	комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром
BINAP	2,2′-бис(дифенилфосфино)-1,1′-бинафтил
BINOL	2,2′-дигидрокси-1,1′-бинафтил
$[bmim]BF_4$	1-бутил-3-метилимидазолия тетрафтороборат
$[bmim]PF_6$	1-бутил-3-метилимидазолия гексафторофосфат
BMDMS	бромметилдиметилсилил
Bn	бензил
Boc	*трет*-бутоксикарбонил
BOM	бензилоксиметил
BOXAX	2,2′-бис(оксазолин-2-ил)-1,1′-бинафтил
BP	1,1′-бифенил
BS	бромфенилсульфонилокси
BTIB	бис(трифторацетокси)иоданилбензол
Bu	*н*-бутил
Bz	бензоил
CALB	липаза *Candida antarctica*
CAN	гексанитратоцерат(IV) аммония
Cbz	бензилоксикарбонил
*c*Hx	циклогексил

CM	кросс-метатезис
COD	циклоокта-1,5-диен
COX	циклоксагеназа
CuTC	тиофен-2-карбоксилат меди
Cy	циклогексил
DAIB	(диацетокси)иоданилбензол
dba	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	дихлорметан
DCTMB	1,4-дицианотетраметилбензол
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
de	диастереомерный избыток
DIBAL	диизобутилалюминийгидрид
diglyme	диметиловый эфир диэтиленгликоля
dimeda	N,N′-диметилэтилендиамин
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAD	диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты
DMAP	4-(N,N-диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMP	Десса–Мартина периодинан
DMPU	N,N′-диметилпропиленмочевина
DMSO	диметилсульфоксид
dppb	1,4-бис(дифенилфосфино)бутан
dppe	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
dppf	1,2-бис(дифенилфосфино)ферроцен
dppp	1,3-бис(дифенилфосфиио)пропан
dr	соотношение диастереомеров
DTBMP	2,6-ди(*трет*-бутил)-4-метилпиридин
EDDA	этилендамин-N,N′-диуксусная кислота
ee	энантиомерный избыток
Et	этил
FVP	вакуумный флеш-фотолиз
H-4CR	четырехкомпонентная реакция Ганча
HFIP	гексафторизопропиловый спирт
HIV	вирус иммунодефицита человека
HLE	человеческая лейкоцитэластаза
HMG	гидроксиметилглутамат
HMPA	гексаметиламид фосфорной кислоты
HOMO	высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО)
HTX	гистрионикотоксин
HWE	(реакция) Хорнера–Уодсворта–Эммонса и Хорнера–Виттига–Эммонса
IBX	2-иодоксибензойная кислота
IMCR	многокомпонентная реакция с участием изоцианида
LDA	дизопропиламид лития

LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiTMP	2,2′,6,6′-тетраметилпиперидид лития
LUMO	низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО)
M-3CR	трехкомпонентная реакция Манниха
MCR	многокомпонентная реакция
Me	метил
MEM	(2-метоксиэтокси)метил
MeOH	метанол (метиловый спирт)
min	минута(ы)
MOB	замаскированные (защищенные) *о*-бензохиноновые и *о*-бензохиноноидные структуры
MOM	метоксиметил
MPEG	монометиловый эфир полиэтиленгликоля
MPV	(реакция) Меервейна–Понндорфа–Верлея
Ms	мезил (метансульфонил)
MS	молекулярные сита
Mts	2,4,6-триметилфенилсульфонил
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NMO	N-метил-морфолин-N-оксид
NMP	N-метил-2-пирролидинон
N,N-DEA	N,N-диэтиламин
P-3CR	трехкомпонентная реакция Пассерини
PBG	порфобилиноген
PEG	поли(этиленгликоль)
PET	фотоиндуцированный электронный перенос
PGE	простагландин E_1
PIDA	фенилиод(III)диацетат
PLE	эстераза свиной печени
PMB	*п*-метоксибензил
PMP	*п*-метоксифенил
PNA	петиднонуклеиновая кислота
Pr	пропил
PrLB	(Pr = празеодим; L = литий; B = BINOL)
PTSA	*п*-толуолсульфокислота
Py	пиридин
RAMP	(*R*)-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидин
RCM	метатезис с образованием кольца
RDL	липаза *Rhizopus delemar*
RNR	рибонуклеотидредуктаза
ROM	метатезис с раскрытием кольца
S-3CR	трехкомпонентная реакция Штрекера
SAMP	(*S*)-1-амино-2-(метоксиметил)пирролидин
SAWU-3CR	трехкомпонентная реакция, включающая восстановление по Штаудингеру, аза-реакцию Виттига и реакцию Уги
SEM	2-триметилсилилэтоксиметокси
SET	одноэлектронный перенос

TADDOL	(–)-(4*R*,5*R*)-2,2-диметил-α,α,α′,α′-тетрафенил-1,3-диоксолан-4,5-диметанол
TBABr	бромид тетрабутиламмония
TBACl	хлорид тетрабутиламмония
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBS	*трет*-бутилдиметилсилил
TBSOTf	*трет*-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат
TDMPP	три(2,6-диметоксифенил)фосфин
TEMPO	тетраметилпиперидинил-1-окси
TES	триэтилсилил
tetraglyme	диметиловый эфир тетраэтиленгликоля
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TfOH	трифторметансульфокислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран-2-ил
TIPS	триизопропилсилил
TMANO	триметиламин-N-оксид
tmeda	N,N,N′N′-тетраметилэтилендиамин
TMOF	триметилортоформиат
TMS	триметилсилил
TMSCl	триметилсилилхлорид
TMSI	триметилсилилиодид
TMSOTf	триметилсилилтрифторметансульфонат
TPAP	перхлорат тетрапропиламмония
TPS	*трет*-бутилдифенилсульфид
triglyme	диметиловый эфир триэтиленгликоля
Ts	тозил/*п*-толуолсульфонил
TTMSS	трис(триметилсилил)силан
U-4CR	четырехкомпонентная реакция Уги
UDC	стратегия, использующая последовательность реакций Уги, Де-Бока и циклизации
µSYNTAS	миниатюризованная система синтеза и полного анализа (minituarized SYNthesis and Total Analysis System)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
кат.	катализатор
к.т.	комнатная температура
МКТ	многокомпонентная реакция
ТМС	триметилсилан(ил)
ТФУ	трифторуксусная кислота

Введение

Последние пятьдесят лет отмечены поразительным развитием синтетической органической химии. Если ранее можно было получать лишь простые молекулы, то ныне химики синтезируют очень сложные молекулы, такие как палитоксин [1], бреветоксин А [2] или гамбиерол [3]. Палитоксин содержит 64 стереогенных центра, что означает принципиальную возможность существования для молекулы с данной структурой более 10^{19} стереоизомеров. Поэтому необходимым предварительным условием для получения столь сложного вещества было развитие стереоселективных синтетических методов. Важность такого рода превращений подчеркивает факт присуждения Нобелевской премии в 2003 г. Шарплессу, Нойори и Ноулесу за их исследования методов каталитического энантиоселективного окисления и восстановления [4]. Ныне доступно множество хемо-, регио- диастерео- и энантиоселективных методов, которые приближаются по селективности к ферментативным и удобнее последних благодаря меньшей субстратной специфичности.

В последнее десятилетие мы являемся свидетелями изменения самой парадигмы химического синтеза. Действительно, сегодня вопрос не только в том, *что* мы можем получить (здесь практически нет предела), но *как* мы это сделаем?

Основным критерием ныне является эффективность синтеза, которую можно определить как увеличение сложности молекулы на каждом конкретном превращении. Важно отметить, что современные синтезы должны отвечать экологическим требованиям, которые включают необходимость сохранять ресурсы и избегать использования токсических реагентов и растворителей [5]. Такой подход имеет преимущества не только для природы, но и с экономической точки зрения, поскольку он позволяет уменьшить длительность производственного процесса, а также количество отходов.

До настоящего времени «нормальной» процедурой органического синтеза было постадийное образование отдельных связей целевой молекулы с обработкой реакционной смеси после каждого такого превращения. Напротив, современное искусство синтеза требует поиска процедур, приводящих к образованию нескольких связей, например C–C, C–O или C–N,

в одном процессе. В идеальной методике полное превращение должно протекать без добавления каких-либо других реагентов или катализаторов и без изменения условий реакции. Мы определили такого типа превращения как «домино-реакция» или «домино-процесс» [6]. Таким процессом будет превращение, которое включает две или более реакции с образованием новой связи, протекающие при идентичных условиях, причем каждое последующее превращение осуществляется по функциональным группам, возникшим в результате предшествующих реакций.

Таким образом, домино-процессы представляют собой разделенные во времени превращения, напоминающие поведение костяшек домино, когда одна из них опрокидывает следующую, которая, в свою очередь, опрокидывает следующую и так далее, так что в результате все костяшки падают. Хотя в литературе для описания процессов такого типа часто используют слово «тандемный», последнее подходит меньше, поскольку энциклопедия определяет тандем как «два, один за другим» (как в тандемном велосипеде или в тандемном масс-спектрометре). Таким образом, термин «тандемный» не отражает того, что в домино-реакциях отдельные стадии разделены во времени. Более того, термин «тандемный» вообще нельзя использовать, если в одной последовательности реакций образуются три или более связей.

Разделение во времени отдельных стадий домино-реакций находится в согласии с третьим названием обсуждаемых превращений – «каскадные реакции». К сожалению, термин «каскадный» употребляется во многих столь различных случаях (например, фотохимические каскады, биохимические каскады или электронные каскады), что представляется неподходящим, к тому же его поиск в базах данных существенно более сложен. Более того, молекулы воды в водном каскаде просто двигаются, но не изменяются. Опубликовано несколько прекрасных обзоров по домино-реакциям и родственным темам [7], к которым мы отсылаем читателя.

Уточним, что отдельные превращения независимых функций в одной молекуле, также включающие образование нескольких связей в тех же условиях реакции, не классифицируются как домино-реакции. Хорошим примером, демонстрирующим различие между тандемными и домино-процессами, является энантиоселективный полный синтез (–)-хлортриколида **0-4**, осуществленный Рушем и сотр. [8] (схема 0.1). Ациклический субстрат **0-1** претерпевает в присутствии хирального диенофила **0-2** внутри- и межмолекулярную реакции Дильса–Альдера с образованием соединения **0-3** как основного продукта. К сожалению, два реакционных центра независимы друг от друга, так что рассматриваемое превращение не может быть классифицировано как домино-процесс. Тем не менее это прекрасная «тандемная реакция», которая позволяет создать семь асимметрических центров за одну операцию.

Домино-реакции отнюдь не являются новым изобретением. Природа использует этот подход миллиарды лет! Однако почти во всех природных процессах для катализа разных стадий используются различные ферменты, одним из наиболее ярких примеров чего может служить синтез жирных

Схема 0.1. Синтез хлортриколида (**0-4**) с использованием тандемного процесса

кислот из производных уксусной кислоты, использующий мультиферментный комплекс.

Однако существует много примеров, когда «спусковым крючком» домино-процесса является единственный фермент, а все последующие ступени индуцируются первым актом активации.

Термин «домино-процесс» применим для реакций с участием и образованием различных субстратов и продуктов независимо от того, что на разных стадиях могут участвовать разные катализаторы или ферменты, если только все стадии осуществляются в одних и тех же условиях.

Качество домино-реакции можно оценить по числу стадий с образованием новых связей, а также по увеличению сложности структуры при превращении исходного соединения в продукт и пригодности процесса для широкого использования. Чем больше число ступеней, которое обычно коррелирует с увеличением сложности продукта, тем более полезным может оказаться процесс.

Один из примеров этого типа – высокостереоселективное образование ланостерина (**0-6**) из (*S*)-сквален-2,3-оксида (**0-5**) в природе, которое, по-видимому, протекает не по концертному механизму (схема 0.2) [9].

Знания, касающиеся биосинтеза, послужили толчком для разработки биомиметических подходов к стероидам, первые примеры такого рода были описаны ван Тамеленом [10] и Кори [11]. Более эффективный процесс был разработан Джонсоном [12], использовавшим катализируемую кислотой полициклизацию третичного аллилового спирта **0-7** в присутствии этиленкарбоната, которая через оксониевый интермедиат **0-8** привела к кетону **0-9**, а последний затем в результате перегруппировки циклопентенового фрагмента в циклогексаноновый был превращен в прогестерон (**0-10**) (схема 0.3).

фермент

(*S*)-2,3-сквален-2,3-оксид (**0-5**)

ланостерин (**0-6**)

Схема 0.2. Биосинтез ланостерина (**0-6**)

F_3CCO_2H, 0 °C, 3 ч

71%

0-7

0-8

71% | K_2CO_3, H_2O

1) O_3
2) 5% KOH

80%

прогестерон (**0-10**)

0-9

Схема 0.3. Биомиметический синтез прогестерона (**0-10**)

кофермент
гидроксиметилбилансинтетазы

порфобилиноген (**0-11**)

A = $-CH_2-CO_2H$
P = $-(CH_2)_2-CO_2H$

уропорфириноген III (**0-12**)

Схема 0.4. Биосинтез уропорфириногена III (**0-12**)

В процессе биосинтеза жизненно важных пигментов уропорфириноген III (**0-12**) образуется путем циклотетрамеризации мономерного порфобилиногена (**0-11**) (схема 0.4). Отметим, что уропорфириноген III (**0-12**) является предшественником гема, хлорофилла и витамина B_{12} [13].

CHO CHO + H_2N–Me + CO_2H O CO_2H → Me N O

0-13 0-14 0-15 тропинон (0-16)

Схема 0.5. Домино-процесс для синтеза тропинона (**0-16**)

Домино-реакции используются в природе также для синтеза некоторых алкалоидов, наиболее известным примером является биосинтез тропинона (**0-16**). В этом случае биомиметический синтез был разработан до выяснения схемы биосинтеза. Вскоре после опубликования Вильштеттером [14] более чем 20-стадийного синтеза тропинона Робинсон описал [15] домино-процесс (впоследствии усовершенствованный Шопфом [16]), в котором тропинон (**0-16**) получается из янтарного альдегида (**0-13**), метиламина (**0-14**) и ацетондикарбоновой кислоты (**0-15**) с прекрасным выходом без выделения каких-либо промежуточных соединений (схема 0.5).

Тропинон является структурным фрагментом нескольких алкалоидов, в том числе атропина. Рассматриваемый синтез основан на двойной реакции Манниха с иминиевыми ионами в качестве интермедиатов. Сама реакция Манниха представляет трехкомпонентный домино-процесс, который является одной из первых домино-реакций, разработанных человеком.

Другой интересный пример раннего домино-процесса – образование дафнилактона А (**0-19**), описанный Хичкоком и сотр. [17]. В этом процессе предшественник **0-17**, содержащий две гидроксиметильные группы, окисляется, давая соответствующий диальдегид, который далее претерпевает конденсацию с метиламином, ведущую к 2-азабутадиену. Затем следуют циклоприсоединение и еновая реакция, дающие гексацикл **0-18**, который превращается в дафнилактон А (**0-19**) (схема 0.6).

Одна из первых энантиоселективных домино-реакций, катализируемых переходными металлами и используемых для получения природных соединений, – синтез витамина Е (**0-24**), разработанный Титце и сотр.

HOH_2C HOH_2C O * → 1) окисление по Сверну 2) NH_3 3) HOAc 47% → HN O → несколько стадий → N O O

0-17 0-18 дафнилактон А (0-19)

Схема 0.6. Полный синтез дафнилактона А

Схема 0.7. Энантиоселективная катализируемая Pd домино-реакция в синтезе витамина E (**0-24**)

Схема 0.8. Четырехкомпонентная реакция Уги (U-4CR)

(схема 0.7) [18]. Это превращение основано на катализируемом Pd^{II} присоединении гидроксильной группы по двойной связи C=C в соединении **0-20** в присутствии хирального лиганда **0-23**, сопровождающемся межмолекулярным присоединением образовавшихся Pd-содержащих частиц по другой двойной связи.

Один из очень важных аспектов современной методологии поиска лекарств – получение так называемых «библиотек образцов», из которых могут быть отобраны наиболее перспективные структуры для лечения различных болезней. Эффективным подходом для создания высокодиверсифицированных библиотек является разработка многокомпонентных реакций, которые могут быть определены как подкласс домино-реакций. Одно из наиболее широко используемых превращений этого типа было описано Уги и сотр., которые получили из альдегида **0-25**, амина **0-26**, кислоты **0-27** и изоцианида **0-28** пептидоподобное соединение **0-29** (схема 0.8). Этот процесс может быть также расширен до восьмикомпонентной реакции.

Необходимым условием для всех домино-реакций является наличие в используемых субстратах более чем двух функциональных групп со сравнимой реакционной способностью. Они должны находиться в одной или двух молекулах, а в случае многокомпонентных домино-реакций – по крайней мере в трех разных молекулах. Для дизайна и протекания

Схема 0.9. Катализируемая палладием домино-реакция

домино-реакций исключительно важно, чтобы эти функциональные группы реагировали в фиксированном хронологическом порядке, что обеспечивает образование определенных молекул.

Имеются различные возможности, чтобы определить направление рассматриваемых реакций. Так, необходимо регулировать реакционную способность имеющихся функций, которые обычно реагируют в сходных условиях. Это можно сделать посредством стерической или электронной дифференциации. Показательным примером последнего подхода служит катализируемая Pd^0 домино-реакция соединений типа **0-30** с образованием трициклических продуктов **0-31**, разработанная группой Титце (схема 0.9) [19]. В этом домино-процессе существует конкуренция между Pd-катализируемым нуклеофильным аллилированием (реакция Цудзи–Троста) и арилированием алкена (реакция Хека). При замедлении окислительного присоединения как части последней реакции благодаря введению такого электронодонорного заместителя, как метокси-группа, субстрат **0-30b** может быть превращен в **0-31b** с выходом 89%, тогда как соединение **0-30a** дает продукт **0-31a** с выходом лишь 23%.

Другая возможность – использование энтропийного ускорения. В таких случаях можно подобрать субстрат, который первым реагирует внутримолекулярно, давая интермедиат, вступающий затем в межмолекулярную реакцию со второй молекулой. Впечатляющим старым примером может служить радикальная циклизация, сопровождающаяся «гашением» радикала, в синтезе простагландина F_{2a}, описанная группой Сторка [20]. Ключевой стадией здесь является радикальное превращение иодсодержащего соединения **0-32** под действием *n*-Bu_3SnH, образующегося *in situ* из *n*-Bu_3SnCl и $NaBH_3CN$ в присутствии *t*-BuNC и AIBN. Конечный продукт – аннелированный цианоциклопентан **0-33** (схема 0.10).

Возможно, однако, обойтись без внутримолекулярной реакции как первой стадии, если, например, цикл, который мог возникнуть в ходе этого превращения, несколько напряжен, как при образовании средних циклов. В таком случае первой оказывается межмолекулярная реакция, сопровождающаяся внутримолекулярной.

В то же время известны многие реакции, в которых на первой межмолекулярной стадии вводится функция, способная подвергаться

0-32 → «nBu_3SnH», 20экв. $tBuNC$, 71% → 0-33

Схема 0.10. Радикальная реакция в синтезе простагландина F_{2a}

0-34 → метилакрилат, Et_2AlCl, CH_2Cl_2, к.т. → 0-35

Схема 0.11. Двойная реакция Михаэля в синтезе валерианаиоида А

внутримолекулярной реакции. Ярким примером может служить реакция диенона **0-34** с метилакрилатом в присутствии диэтилалюминийхлорида, приводящая к мостиковому соединению **0-35** (схема 0.11). Первая стадия – межмолекулярное присоединение по Михаэлю, которое сопровождается внутримолекулярным присоединением по Михаэлю. Этот домино-процесс является ключевой стадией в полном синтезе валериананоида А, как описано Хагиварой и сотр. [21].

Другая ситуация имеет место, когда отдельные стадии домино-процесса протекают по различным механизмам. Здесь трудность не в подборе условий реакции, мало отличающихся для сходных превращений, а в определении таких условий, которые подходят для реализации обоих превращений как разделенных во времени. Таким образом, при планировании новых домино-реакций очень важен тщательный учет всех факторов.

Классификация

С целью сравнения и развития новых домино-процессов мы создали классификацию этих превращений. В качестве очевидной характеристики был использован механизм каждой стадии, в которой возникают новые связи. В этой классификации мы различаем 8 типов реакций: 1) катионные, 2) анионные, 3) радикальные, 4) перициклические, 5) фотохимические, 6) катализируемые переходными металлами, 7) окислительные или восстановительные и 8) ферментативные реакции. При классификации такого

типа следует соблюдать определенные правила. Реакции нуклеофильного замещения всегда считаются анионными процессами независимо от того, что в качестве интермедиата, в сущности второго субстрата, может выступать карбокатион. Более того, анионными превращениями считаются и реакции нуклеофильного присоединения к карбонильным группам металлорганических соединений, таких как MeLi, силиловых эфиров енолов или борных енолятов. При таком подходе альдольные реакции (а также реакция Мукайямы), как и присоединение по Михаэлю, находятся в главе, посвященной анионным домино-процессам. Сходная проблема существует в классификации радикальных и окислительных или восстановительных превращений, если включить одноэлектронный перенос. Здесь дифференциация определяется используемым реагентом. Так, реакции бромидов с *н*-Bu_3SnH подчиняются закономерностям, типичным для радикальных процессов, тогда как реакции карбонильных соединений с SmI_2, приводящие к кетильным радикалам, рассматриваются среди окислительных или восстановительных процессов.

Ясно, что список может быть увеличен за счет включения дополнительных стадий, причем не учитываются стадии, ведущие к возникновению активных частиц (такие, как катализируемое кислотой элиминирование воды из спирта с образованием карбокатиона).

В подавляющем большинстве примеров домино-процессов разные стадии относятся к одному и тому же типу, например к катионным или катализируемым переходными металлами. Такие процессы мы называем «гомо-домино-процессами». В качестве примера катионно-катионной реакции можно привести синтез прогестерона (см. схему 0.3), а процесса, включающего две катализируемых переходными металлами реакции, – синтез витамина Е (см. схема 0.7).

Имеется, однако, также много примеров «смешанных домино-процессов», таких как синтез дафнилактона (см. схему 0.6), где два анионных процесса сопровождаются двумя перициклическими реакциями. Как легко видеть, при 8 типах реакций только для двустадийных процессов имеется 64 сочетания, а при включении еще одной стадии число вариантов возрастает до 512. Однако для многих из этих категорий нет примеров или известны лишь единичные примеры. Поэтому только первая цифра номера раздела в главах книги коррелирует с нашей классификацией по механизмам. Вторая цифра соответствует лишь последовательной нумерации, чтобы не было пустых разделов. Так, например, в главах 4 и 6, которые описывают перициклические и катализируемые переходными металлами реакции, вторая цифра номера раздела соответствует частоте различных процессов. По нашему мнению, такой подход позволяет не только дать представление об известных домино-реакциях, но также помогает разработке новых домино-реакций и инициирует оригинальные независимые исследовательские проекты в этой важной области синтетической органической химии.

Литература

1. (a) R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J.-i. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530; (b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
2. K. C Nicolaou, Z. Yang, G. Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, P. Gärtner, *Nature* **1998**, *392*, 264–269.
3. (a) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46–47; (b) I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11893–11899.
4. (a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032; (b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008– 2022; (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1999–2007.
5. (a) R. A. Sheldon, *C. R. Acad. Sci., Ser. IIc: Chim.* **2000**, *3*, 541–551; (b) R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1997**, 12–15; (c) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246; (d) R. A. Sheldon, *Russ. Chem. J.* **2000**, *44*, 9–20; (e) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–278.
6. (a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 137–170; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; (c) L. F. Tietze, F. Haunert, Domino Reactions in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit, Economic Advantage and Preservation of our Resources in Chemical Transformations, in: M. Shibasaki, J. F. Stoddart and F. Vögtle (Eds.), *Stimulating Concepts in Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, pp. 39–64; (d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; (e) L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 363–371; (f) L. F. Tietze, *Chem. Ind. (London, U.K.)*, **1995**, 453–457; (g) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967–1983.
7. (a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665; (b) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; (c) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168– 3210; (d) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*, Wiley, Weinheim, **2005**; (e) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831-844; (f) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York; **1992**; (g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; (h) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206; (i) H. Waldmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1992**, *40*, 1133–1140.
8. W. R. Roush, R. J. Sciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7411–7419.
9. K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2812–2833.
10. (a) E. E. van Tamelen, J. D. Willet, R. B. Clayton, K. E. Lord, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4752–4754; (b) E. E. van Tamelen, M. A. Schwartz, E. D. Hessler, A. Storni, *Chem. Commun.* **1966**, 409–411; (c) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 152–158; (d) E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6480–6481.
11. (a) E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, **88**, 4750; (b) E. J. Corey, S. C Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025–4026; (c) E.J. Corey, S.C. Virgil, S. Sashar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171–8172; (d) E.J. Corey, S.C. Virgil, D. R. Liu, S. Sashar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1525.
12. W. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 9–17.
13. (a) L. F. Tietze, H. Geissler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1038–1040; (b) L. F. Tietze, H. Geissler, G. Schulz, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 10–11.

14. (a) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 129–144; (b) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 3163–3165; (c) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 393–403; (d) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 936–947; (e) R. Willstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1901**, *317*, 204–265.
15. R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768; *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876– 899.
16. C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779–787.
17. (a) C. H. Heathcock, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 665–681;
(b) C. H. Heathcock, J. C. Kath, R. B. Ruggeri, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1120–1130.
18. L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
19. L. F. Tietze, G. Nordmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3247–3253.
20. (a) G. Störk, P. M. Sher, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384–6385;
(b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.
21. H. Hagiwara, A. Morii, Y. Yamada, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1595–1597.

1 Катионные домино-реакции

В этой главе, открывающей книгу, будут рассмотрены домино-реакции, в которых на инициирующей стадии генерируются карбокатионы. В связи с этим следует заметить, что не имеет значения, является ли природа такого карбокатиона формальной или реальной. Карбокатион легко образуется при обработке алкена или эпоксида кислотой Брёнстеда или Льюиса, при отщеплении воды от спирта или спирта от ацеталя, а также при взаимодействии карбонильных соединений и иминов с кислотой Брёнстеда или Льюиса. Важно подчеркнуть, что реакции карбонильных соединений либо иминов с нуклеофилами или анионный процесс (например, в случае альдольной реакции) иногда могут пониматься двояко. Их можно также классифицировать как анионные домино-реакции. Поэтому решено, что катионные реакции карбонильных соединений в присутствии кислоты Брёнстеда или Льюиса будут рассмотрены в этой главе, а реакции карбонильных соединений в щелочной среде, а также все реакции Михаэля – в главе 2 как анионные домино-процессы. Важно отметить, что все превращения, связанные с катионным инициированием, должны рассматриваться как катионные процессы, а превращения с анионным инициированием – как анионные процессы; альтернатива этим двум типам превращений потребовала бы до сих пор не наблюдавшегося процесса переноса двух электронов. Как и в только что обсуждавшемся катионно-анионном процессе, в катионно-радикальных домино-процессах тоже должен происходить перенос электрона, хотя в последнем случае это перенос одного электрона. Примеры таких реакций описаны, но перенос электрона – синоним восстановления, и мы обсудим эти превращения в разделе 1.3, в котором речь идёт о катионно-восстановительных домино-процессах. К тому же в настоящее время в литературе не описаны примеры комбинации катионных реакций с процессами, индуцированными фотохимически, катализируемыми переходными металлами или ферментами. Тем не менее карбокатионы, вероятно, реагируют в электрофильном процессе с множеством различных нуклеофилов внутри- или межмолекулярно с образованием новой связи и одновременным возникновением новой функции, которая может подвергаться последующему превращению (схема 1.1).

Схема 1.1. Общая схема катионно-катионного домино-процесса

Во многих известных в настоящее время катионных домино-процессах последующая стадия также катионная, поэтому процесс в целом представляет категорию так называемых гомо-домино-реакций. На последней стадии конечный карбокатион стабилизируется, отщепляя протон или присоединяя другой нуклеофил, с образованием целевого продукта. Тем не менее обнаружено несколько интересных примеров, в которых возможна также последующая катионная реакция (при перициклической стадии) или восстановление, отнесенных к категории гетеро-домино-реакций. Более того, перегруппировки, препятствующие образованию некоторых катионных частиц, также вполне обычны и представляют специальный синтетический интерес. Вслед за этим кратким вступлением мы входим непосредственно в область катионных домино-реакций, начиная с представления катионно-катионных процессов.

1.1. Катионно-катионные процессы

Окончание катионных циклизаций с помощью пинаколиновых перегруппировок оказалось мощным инструментом для разработки стереоселективных домино-реакций с образованием цикла. В течение последних нескольких лет группа Овермана затратила много усилий на разработку замечательной домино-последовательности циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка для синтеза карбоциклических и гетероциклических соединений, особенно для целенаправленного синтеза природных продуктов [1]. Например, этот процесс создает простой и эффективный подход к О-гетероциклическим системам, часто природного происхождения, таким как сесквитерпены *Laurencia* (±)-*транс*-кумаусин (**1-1**) [2] и (±)-кумаусаллен (**1-2**) [3] (схема 1.2). Для полного синтеза этих соединений проводили реакцию рацемического циклопентандиола *рац*-**1-3** и альдегида **1-4** в кислотных условиях, что привело к иону оксокарбения **1-5**, который тут же циклизовался по Принсу через кресловидное шестичленное промежуточное состояние с образованием карбокатиона **1-6**. Дальнейшее участие интермедиата **1-6** в пинаколиновой

(±)-(*транс*)-кумаусин (1-1)

(±)-кумаусаллен (1-2)

рац-1-3 + 1-4 (PG = Bn, Bz) → а) или б), $-H_2O$ → *рац*-1-7 → несколько стадий → 1-1 или 1-2

1-5 → циклизация Принса → 1-6 → пинаколиновая перегруппировка → *рац*-1-7

а) *p*TsOH, $MgSO_4$, CH_2Cl_2, 0 °C → к.т., 69%, PG = Bn.
б) BF_3•OEt_2, CH_2Cl_2, –23 °C, 71%, PG = Bz.

Схема 1.2. Синтез аннелированных фуранов для подхода к терпенам кумаусину и кумаусаллену

перегруппировке привело к рацемическому *цис*-гидробензофуранону *рац*-**1-7** – главному строительному блоку в синтезе природных продуктов **1-1** и **1-2** – с выходами 69 и 71% соответственно.

Рассматриваемый подход (циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка) к образованиям цикла не ограничивается сборкой циклических систем с оксациклами; на самом деле так же легко могут быть получены и карбоциклы [4, 5]. Прекрасный вариант этой стратегии представляет индуцированное кислотой Льюиса превращение 1-алкенилциклоалкилсилилового эфира **1-8** с расширением его цикла в аннелированный циклопентан (схема 1.3) [1d]. В условиях реакции образующийся ион оксения **1-9** претерпевает 6-*эндо*-циклизацию Принса со связанным с ним фрагментом алкена, давая циклический карбокатион **1-10**. Последний непосредственно подвергается пинаколиновой перегруппировке с образованием циклоалканона **1-11**, соответствующего расширению на один атом углерода субстрата **1-8**.

Этот процесс позволяет, например, построить с выходом 64% из предшественника **1-12** ангулярно конденсированный трицикл **1-13**, содержащий пяти-, шести- и восьмичленный циклы (схема 1.4) [1d].

Подобным образом терминальные алкины типа **1-14** участвуют в процессе циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка, и при этом происходит аннелирование циклопентана с расширением второго цикла и образование с высокими выходами соединений типа **1-15**. (схема 1.5) [5].

1-8

Y = OMe, SPh

активатор
–Y

1-9

6-*эндо*-циклизация Принса

1-10

пинаколиновая перегруппировка

1-11

Схема 1.3. Домино-процесс циклизация Принса/пинаколиновая перегруппировка

1-12

$SnCl_4$, CH_2Cl_2, –78 °C → –23 °C
64%

1-13

Схема 1.4. Синтез аннелированных трициклических соединений

1-14

$SnCl_4$, CH_2Cl_2, –70 °C → –23 °C
80%

1-15

Схема 1.5. Аннелирование циклопентана с расширением цикла

1-16

$SnCl_4$, $MeNO_2$, 0 °C
75%

1-17

Схема 1.6. Синтез циклопентилциклогексанов

TESO, HO, TMS, 1-18 → Tf_2O, CH_2Cl_2, –78 °C, 80% → O, H, 1-19 (*dr* > 20:1)

Схема 1.7. Инициированные аллильным катионом циклизация/перегруппировка

Циклизация Принса может также комбинироваться с пинаколиновой перегруппировкой, происходящей с сужением цикла, как это показано на схеме 1.6. Это позволяет гладко превратить алкилиденциклогексановый ацеталь **1-16** в связанный простой связью циклогексанциклопентановый альдегид **1-17** [1e].

Здесь следует упомянуть, что стратегия, связанная с формированием цикла, не ограничивается только инициированием с помощью циклизации Принса. Первая стадия может также начинаться с получения из аллиловых спиртов аллилкарбениевых ионов. Достоинством использования этого инициатора для катионной циклизации является возможность введения функций в циклопентановое кольцо, что дальше может быть легко использовано для получения карбоциклических продуктов. Так, обработка предшественника **1-18** ангидридом трифторуксусной кислоты приводит к циклизации-перегруппировке с одновременным протодесилилированием и образованием гидроазуленона **1-19** с внушительным выходом 80% (схема 1.7) [6].

Наконец, на схеме 1.8 показано образование карбоцикла, инициированное кетениминиевой циклизацией. [6]. В присутствии трифторуксусного ангидрида и DTBMP пирролидиновый амид **1-20** был превращен через интермедиат **1-21** в кетениминиевый ион **1-22**. Последующая циклизация через креслоподобное переходное состояние привела к карбокатиону **1-23**, который с помощью пинаколиновой перегруппировки был прямо превращен в енамин **1-24**. Последний, благодаря присутствию в реакционной среде трифлата пиридиния, образует иминиевую соль **1-25**. В конце концов гидролиз водной щелочью завершает образование дикетона **1-26** с выходом 72%.

Далее мы подробно остановимся на других функциональных производных, имеющих большое значение в области катионных домино-процессов, а именно на эпоксидах. Большая склонность последних к раскрытию цикла в присутствии кислот Брёнстеда или Льюиса и к образованию при этом карбокатионных частиц использована в нескольких весьма заманчивых домино-процедурах, разработанных относительно недавно.

Запускаемая эпоксидом реакция, включающая две такие функции, была разработана Коэртом с сотр. в 1994 г. Поскольку 2,5-связанные

Схема 1.8. Домино-процесс циклизация/перегруппировки через иминиевые ионы

олиго(тетрагидрофураны) являются ключевыми компонентами ацетогенинов *Annonaceous*, фармацевтически перспективного класса природных соединений [7], их стереоселективный синтез представляет большой интерес [8]. Для этой цели эпоксидные спирты дают всё необходимое, чтобы осуществить прямую и удобную домино-процедуру, приводящую к олиготетрагидрофуранам в качестве продуктов [9]. Обработка моноэпоксиолефина **1-27** *m*CPBA приводит к смеси (1:1) диастереоселективных олиготетрагидрофуранов – предшественников **1-28** и **1-29** (схема 1.9). Далее добавление *п*-толуолсульфокислоты инициирует домино-эпоксидную циклизацию, приводящую к тримерам **1-30** и **1-31** (выход каждого 45%); эти тримеры затем разделяют хроматографией на силикагеле.

С использованием этой методологии могут быть также построены циклические простые эфиры с разным размером цикла. Удобный подход к последним остается трудной и заманчивой задачей, поскольку многие природные продукты морского происхождения включают структурные единицы конденсированных полициклических простых эфиров,

В описанном ниже подходе группа Мак-Доналда представила первые примеры применения биомиметических регио- и стереоселективных домино-оксациклизаций 1,5-диэпоксидов с образованием оксепанов, а также 1,5,9-триэпоксидов, приводящих к *транс*-сочлененным бисоксепанам [10]. Эти авторы

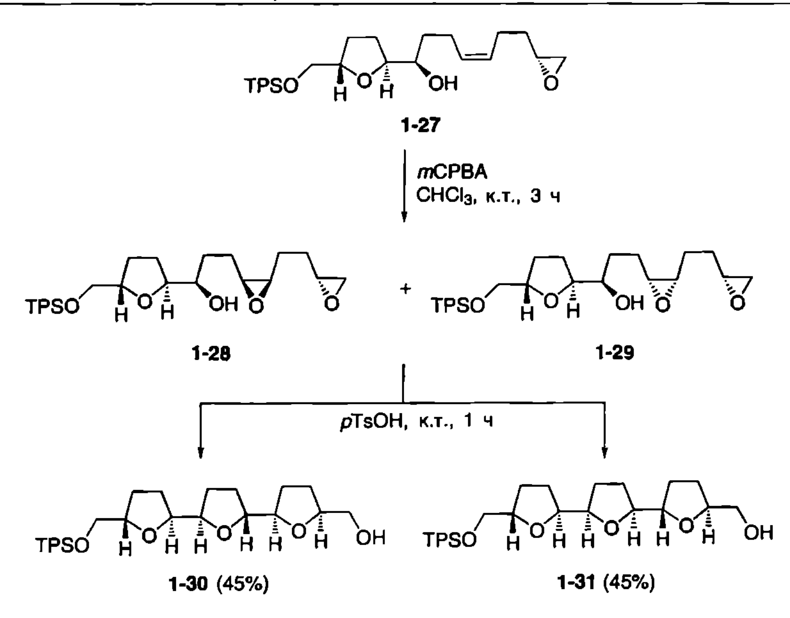


Схема 1.9. Синтез полифуранов

наблюдали, что обработка 1,5-диэпоксидов **1-32**, **1-34**, **1-36** и **1-38** $BF_3 \cdot Et_2O$ при низких температурах с последующим ацетилированием приводит с хорошими выходами к оксациклам **1-33**, **1-35**, **1-37** и **1-39** (схема 1.10). В то время как реакции соединений **1-32** и **1-34** являются обычными превращениями, карбонаты **1-36** и **1-38** участвуют в домино-процессе, приводящем к конденсированным и спиро-продуктам соответственно. Подобным образом 1,5,9-триэпоксиды могут быть использованы как субстраты, которые реагируют в тройном домино-процессе; эти реакции описаны в разделе 1.1.1.

В ходе работы над синтезом нерацемического 3-дезоксишвайнфуртина В (**1-42**), аналога биологически активного швайнфуртина В, Вимер с сотр. разработали кислотно-катализируемую катионную домино-реакцию для получения с умеренным выходом из соединения **1-40** диола (*R,R,R*)-**1-41** (схема 1.11) [11].

Стереохимический результат реакции соединения **1-43**, образующегося при десилилировании производного **1-40**, можно обьяснить, предположив псевдоэкваториальную ориентацию эпоксидного фрагмента в псевдокреслообразном переходном состоянии **1-44**, которое, будучи атаковано фенольным кислородом, дает необходимый *транс*-сочлененный стереоизомер **1-41** (схема 1.12). Конформация **1-45**, которая привела бы к соединению **1-46**, кажется неблагоприятной.

Тетрагидропирановый фрагмент, другой оксацикл, также встречается во многих природных продуктах морского или наземного происхождения. Поэтому важным является простой подход к тетрагидропиранам с определённой стереохимией, использующий оригинальные и надежные методики [12].

60%

1-32 → 1-33

65%

1-34 → 1-35

60%

1-36 → 1-37

75%

1-38 → 1-39

Условия реакции: 1 экв. $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2, –40 °C, 10–30 мин, обработка водой, затем Ac_2O, Et_3N, CH_2Cl_2.

Схема 1.10. Синтез оксепанов

1) TBAF, THF
0 °C → к.т., 2.5 ч
2) TFA, CH_2Cl_2, 0 °C, 5 ч,
затем Et_3N

33%

(*R*)-1-40 → (*R*,*R*,*R*)-1-41

несколько стадий

3-дезоксишвайнфуртин B (1-42)

Схема 1.11. Катионная домино-полициклизация для синтеза 3-дезоксишвайнфуртина B

Схема 1.12. Предполагаемый механизм циклизации эпоксидов

Марко с сотр. для подхода к синтезу аналогов псевдомоновой кислоты C использовали реакцию Сакураи с последующим образованием тетрагидропиранового фрагмента, исходя из аллилсилана **1-47** и ацеталя **1-48**, что привело к продукту **1-49** с выходом 80% (схема 1.13) [13]. Псевдомоновая кислота C проявляет интересную активность против грамположительных бактерий, а также высокий потенциал в отношении мультирезистентных *Staphylococcus aureus*. Интересно, что взаимодействие соединений **1-47** и **1-48** происходит только в пропионитриле в качестве растворителя, но не в CH_2Cl_2. Напротив, (*Z*)-изомер ацеталя **1-48** гладко реагирует в CH_2Cl_2.

Схема 1.13. Катионный домино-процесс в синтезе аналогов псевдомоновой кислоты C

Схема 1.14. Домино-процесс еновая реакция/реакция Сакураи для синтеза полизамещенных тетрагидропиранов

Недавно группа Марко опубликовала новую стратегию мультикомпонентной конденсации для стереоконтролируемого синтеза полизамещённых производных тетрагидропирана с применением еновой реакции в комбинации с внутримолекулярной циклизацией Сакураи (ВМЦС) (схема 1.14) [14]. Первой стадией является промотируемая Et_2AlCl еновая реакция между аллилсиланом **1-50** и альдегидом с образованием (*Z*)-гомоаллильного спирта **1-51** с хорошим контролем геометрии двойной связи. Последующая конденсация в присутствии кислоты Льюиса спирта **1-51** с другим эквивалентом альдегида стереоселективно и с хорошим выходом приводит к полизамещённому *экзо*-метилентетрагидропирану **1-53**. Полагают, что эта ВМЦС-реакция протекает через образование катиона оксения **1-52**, который подвергается внутримолекулярному присоединению аллилсиланового фрагмента через креслоподобное переходное состояние. Озонолиз экзоциклической двойной связи в соединении **1-53** и последующее стереоселективное восстановление карбонильного фрагмента приводит к образованию двух диастереомерных диацетокситетрагидропиранов **1-54** и **1-55**.

Использование (*E*)-енолкарбаматов типа **1-56** позволяет синтезировать тетрагидропираны **1-58** с комплементарной ориентацией карбаматной функции (схема 1.15). Во всех случаях карбаматная группа имеет аксиальную ориентацию в креслоподобном переходном состоянии **1-57**.

Схема 1.15. Синтез тетрагидропиранов

2 экв. 1-59 + 3 экв. 1-60 —(20 мол.% $In(OTf)_3$, CH_2Cl_2, к.т., 20 ч)→ 1-61

2, 3 *анти* – 2, 6 *син* основной

Опыт	Альдегиды (**1-59**)	R	Продукт (**1-61**)	Основной:Минорный[a]	Выход, %
1	**a**	Ph	**a**	93:7	80
2	**b**	$PhCH_2CH_2$	**b**	94:6	91
3	**c**	$CH_3(CH_2)_4$	**c**	99:1	84
4	**d**	$(CH_3)_2CH$	**d**	95:5	75
5	**e**	$CH_3(CH_2)_7$	**e**	98:2	81

[a] Относительная стереохимия минорного продукта не определялась.

Схема 1.16. Карбонил-еновая домино-реакция, катализируемая индием(III)

Ло с сотр. использовали комбинацию карбонил-еновой и оксений-еновой реакций для синтеза из метиленциклогексана **1-60** аннелированных тетрагидропиранов **1-61** (схема 1.16) [15]. Наиболее подходящим катализатором этой реакции оказался $In(OTf)_3$, при использовании которого целевые продукты были получены с высокой стереоселективностью и выходами от хороших до очень высоких [16].

Другим интересным катионным домино-процессом является индуцированное кислотой раскрытие цикла α-циклопропилкетонов с последующим эндоциклическим перехватом образующегося карбокатиона двойной связью или арильной группой (схема 1.17) [17]. Ила с сотр. использовали этот процесс для синтеза бензоконденсированных трициклических аренов и гетаренов [18]. Например, при нагревании циклопропилкетона **1-62** в H_3PO_4 через промежуточный карбокатион **1-63** с выходом 93% было получено производное индола **1-64**. Последнее содержит фрагмент, который встречается в природных алкалоидах.

1-62 —(H_3PO_4, Δ)→ [1-63] —93%→ 1-64

Схема 1.17. Синтез трициклических индолов

Схема 1.18. Катионная домино-перегруппировка для синтеза трициклических тиофенов

Подобным образом из тиенилзамещённого циклопропилкетона **1-65** была получена смесь (2:1) конденсированных бензотиофенов **1-67** и **1-68**. В этом процессе происходит внутримолекулярный перехват интермедиата **1-66** по атомам С-3 и С-5 бензотиофенового фрагмента (схема 1.18).

Этот подход был также успешно распространён авторами на тройную домино-процедуру (обсуждение см. в разделе 1.1.1)

Показано, что замечательная амбивалентная способность серы [19] стабилизировать соседний как анионный, так и катионный центр является надежным средством для сборки молекул с четырехчленным циклом, исходя из циклопропилфенилсульфидов [20]. Витульский с сотр. обработали сульфид **1-69** TsOH во влажном бензоле (схема 1.19) [21]. Однако наряду

Схема 1.19. Катионный домино-процесс расширение цикла/аннелирование для синтеза бицикло[3.2.0]гептанов

Схема 1.20. Катионный домино-процесс, включающий расширение цикла и аннелирование, для синтеза хроманов

с ожидаемым производным циклобутанона **1-70** с умеренным выходом был получен также бицикло[3.2.0]гептан **1-71** в виде единственного диастереомера. Более высокие выходы последнего были достигнуты при использовании в качестве субстрата кетона **1-72**, т.е. в новой домино-реакции. Полагают, что эта реакция инициируется катионным расширением цикла, связанным со способностью серы стабилизировать катионный центр в интермедиатах **1-73** и **1-74**, которые подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием продукта **1-71**. Благодаря энтропийным эффектам циклизация протекает быстрее, чем конкурирующий с ней гидролиз α-тиокарбокатионов.

Более новый подход, также использующий синтетическую многосторонность стабилизированных серой карбениевых ионов, был разработан Бернаром и Пира [22]. Эти авторы обнаружили, что полученные при обработке циклопропилфенилсульфидов **1-75** *p*-TsOH в безводных условиях ионы **1-76** могут захватываться соседним богатым электронами ароматическим циклом, и при этом с хорошими или превосходными выходами образуются производные хромана **1-77** (схема 1.20). Как и ожидалось, последние получаются в виде единственного диастереомера с *цис*-ориентацией метильной и фенилтиогрупп, обусловленной стерическими напряжениями.

Более того, эти авторы показали, что соединения типа **1-78**, легко доступные из продуктов **1-77**, могут использоваться как исходные соединения для построения нового циклопропа[*c*]хроманового скелета **1-80** (схема 1.21).

Схема 1.21. Домино-процесс, включающий эпоксидирование и сужение цикла

$BF_3{\bullet}OEt_2$, CH_2Cl_2, 0 °C; 72%

1-81 → [1-82] → 1-83

Схема 1.22. Синтез производных инданона

Окисление соединения **1-77** в соответствующий сульфоксид и последующее пиролитическое элиминирование генерировали лабильный циклобутен **1-78**, который непосредственно окислялся с выходом 46% в целевой продукт **1-80**, вероятно, через эпоксициклобутан **1-79** снова по типу домино-реакции.

Катионные олефиновые полициклизации представляют важные превращения среди домино-реакций.

Вест с сотр. показали, что такая полициклизация может быть инициирована реакцией Назарова [23]. Эти авторы сначала обнаружили, что в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$ арилтриенон **1-81** превращается с хорошим выходом в метилиденгидринданон **1-83** (схема 1.22). Можно предположить в качестве интермедиата оксаллильный катион, который захватывается при 6-*эндо*-циклизации с образованием катионного интермедиата **1-82**, стабилизирующегося при отщеплении протона. Использование $TiCl_4$ – более сильной кислоты Льюиса – при более низких температурах позволило добавить следующую стадию образования связи С–С реакцией промежуточного катиона с ароматической циклической системой, в результате получается тетрациклический каркас. Этот тройной домино-процесс описан в разделе 1.1.1.

Используя эту процедуру, авторы также синтезировали с высоким выходом трициклические соединения **1-87**, исходя из 1,4-диен-3-онов **1-84**, содержащих электронообогащенную арилэтильную боковую цепь. Возможно, промежуточными являются соединения **1-85** и **1-86** (схема 1.23) [24].

Таксол – одна из наиболее интересных структур последнего десятилетия [25]. Это соединение, важное для лечения онкологических заболеваний, стимулировало попытки многих исследователей искать пути его полного синтеза [26]. Занимаясь этой проблемой, Фукумото и Ихара обработали $TiCl_4$ аллилсилан **1-88** (смесь диастереомеров, 1:1) [27]. Однако реакция привела не к целевому восьмичленному циклу, а к бицикло[2.2.1]гептану **1-92** путем спироциклизации в стерически затрудненном окружении. В дополнение к соединению **1-92**, полученному с выходом 26% в виде единственного диастереомера, была выделена с выходом 5% также смесь двух изомеров продукта ароматизации **1-91** (схема 1.24). Предполагая, что реакция протекает через переходное состояние **1-89**, авторы объясняют, что только один из диастереомеров **1-88**, в котором силильный заместитель *транс*-ориентирован по отношению к ангулярной метильной группе, способен участвовать в этом новом катионном домино-процессе, а другой изомер разлагается при обработке кислотой Льюиса.

a: X = OMe, Y = H; R^1= Me, R^2= H
b: X = OMe, Y = H; R^1= Et, R^2= Me
c: X = OMe, Y = H; $R^1 + R^2$= $(CH_2)_4$
d: X + Y = OCH_2O; R^1= Me, R^2= H
e: X + Y = OCH_2O; R^1= Et, R^2= Me
f: X + Y = OCH_2O; $R^1 + R^2$= $(CH_2)_4$

Схема 1.23. Полициклизация, инициируемая реакцией Назарова

Дальнейшие исследования показали, что в случае (*E*)-конфигурации двойной связи в десилилированных предшественниках **1-90** (смеси двух диастереомеров) последние могут образовывать продукты ароматизации **1-91** с выходом до 90%, а при (*Z*)-конфигурации двойной связи эти продукты получаются с выходом 50% (схема 1.24).

Природные соединения, содержащие циклогептановый фрагмент, широко распространены, поэтому синтез такого карбоцикла привлек внимание многих химиков-органиков. Группа Грина сообщила о получении дикобальтгексакарбонильных комплексов циклогептинов, которые могут рассматриваться как удобные синтоны для последующих превращений, например замещения или циклоприсоединения [28]. Обработка комплекса 1,4-диэтоксиалкин-$Co_2(CO)_6$ **1-93** аллилтриметилсиланом в присутствии кислоты Льюиса $BF_3 \cdot Et_2O$ позволила превратить его в катионный циклогептиновый комплекс **1-96** через интермедиаты **1-94** и **1-95**. Это превращение представляет формальное [4+1]-циклоприсоединение (схема 1.25). Катионные частицы **1-96** улавливаются фторид-анионом с образованием фторциклогептиновых комплексов **1-97** с хорошими выходами (67–75%). Синтетический потенциал этой процедуры может быть расширен применением различных кислот Льюиса, таких как $SnCl_4$ и $SnBr_4$, что приводит к хлор- и бромпроизводным с хорошими ($SnCl_4$) и довольно низкими выходами ($SnBr_4$).

Схема 1.24. Катализируемая кислотой Льюиса катионная домино-циклизация с образованием производных бицикло[2.2.1]гептана

Другая особенность этого процесса обнаружилась при использовании бензола в качестве растворителя и $B(C_6F_5)_3$ в качестве кислоты Льюиса: образующийся катионный циклогептиновый интермедиат **1-96** алкилировался по Фриделю–Крафтсу, и с выходом 70% получался продукт **1-98**.

Общий, эффективный и стереоселективный подход к построению каркаса марасмана (**1-104**), а также к природному (+)-изовеллералю (**1-103**) был разработан Беллом, Вийнбергом и Гроотом с использованием катализируемой MgI_2 домино-перегруппировки и реакции циклопропанирования [29].

Схема 1.25. Катионная домино-реакция, включающая [4+3]-циклоприсоединение и нуклеофильный перехват, в синтезе галогенциклогептинов

OMs
MgI2, HMDS
толуол, к.т.
TMSO
H
1-99
1-100
1-101
82% – TMSI
несколько стадий
OHC
OHC
O
марасман (1-104)
(+)-изовеллераль (1-103)
1-102

Схема 1.26. Катионный домино-процесс, включающий перегруппировку и циклопропанирование, в синтезе (+)-изовеллераля (**1-103**)

В этом элегантном исследовании результатом присоединения MgI_2 к мезилату **1-99** является отщепление по типу E1 мезилата с образованием после перегруппировки карбокатиона **1-100** (схема 1.26). Как ожидалось, этот катион затем внутримолекулярно атакуется фрагментом ТМС-эфира енола с образованием катиона **1-101**, содержащего циклопропановый фрагмент. Последующее десилилирование приводит с выходом 82% к кетону **1-102**, превращенному в 6 стадий в (+)-изовеллераль (**1-103**).

Николау с сотр., работая над полным синтезом природного азадирахтина (**1-105**), наблюдали необычное превращение [30]. Так, выдерживание соединения **1-106** в CH_2Cl_2 с серной кислотой при °0 C приводит к гладкому образованию с выходом 80% дикетона **1-109** (схема 1.27). Реакция инициируется протонированием олефиновой связи в исходном **1-106** с образованием четвертичного карбокатиона **1-107**, который претерпевает 1,5-гидридный сдвиг с сопутствующим ему разрушением кислородного мостика между двумя частями молекулы. Последующий гидролиз образовавшегося иона оксения **1-108** приводит к дикетону **1-109**.

За многие годы интенсивных исследований связи между структурой и активностью соединений, применяемых в клинической практике, выявлено особое положение гетероциклов. Кроме того, множество биологически активных природных соединений содержит гетероатом. Поэтому разработка надежных и эффективных методов построения гетероциклических каркасов имеет большое значение, и неудивительно, что некоторые катионные домино-процессы были разработаны именно для этих целей. Ромеро с сотр. осуществили синтез азастероидов, основанный на домино-реакции, которая включает образование ацилиминиевого иона и циклизацию [31]. Азастероиды демонстрируют широкий спектр биологической активности и поэтому вызывают неизменный интерес. Из субстрата **1-110** в кислой

азадирахтин (1-105)

Схема 1.27. Катионное домино-превращение в синтезе азадирахтина (1-105)

среде образуется ацилиминиевый ион с выделением этанола; этот ион далее реагирует с двойной связью C=C молекулы, что представляет первое замыкание цикла с одновременным образованием другого карбокатиона (схема 1.28). Электрофильное ароматическое замещение и деметилирование фрагмента метилового эфира приводят к конечному продукту **1-111**. Несмотря на относительно низкий выход (30%), этот процесс представляет новый и элегантный пример домино-реакции, поскольку простым путем с высоким стереоконтролем образуются четыре смежных стереогенных центра.

Схема 1.28. Домино-циклизация, инициируемая ацилиминиевым ионом, в синтезе азастероидов

Схема 1.29. Домино-процесс, включающий циклизацию ацилиминиевого иона и реакцию Риттера, в синтезе CPG 49823 (**1-116**)

Другой пример внутримолекулярной циклизации, инициируемой реакцией ацилиминиевого иона [32] с неактивированным алкеном, опубликовали Винстра с сотр. В полном синтезе CGP 49823 (**1-116**), потенциального антагониста NK_1 [33], эти авторы для получения ацилиминиевого иона **1-113** обработали N,O-ацеталь **1-112** двумя эквивалентами хлорсульфоновой кислоты в ацетонитриле (схема 1.29) [34]. Это была подготовка к циклизации, приводящей к пиперидиновому катиону **1-114**, который далее улавливался ацетонитрилом по реакции Риттера, причем с выходом 73% и высокой диастереоселективностью (*транс*:*цис*, 20:1) получался продукт **1-115**. Предполагается, что перехват катиона **1-114** происходит по стерическим причинам со стороны, противоположной бензильному остатку, приводя к *транс*-продукту [35].

В исследованиях по построению пирролидиновых гетероциклов из ациклических предшественников группа Рейнера разработала стереоселективный

Схема 1.30. Процесс, включающий катионную циклизацию, образование иона азиридиния и нуклеофильное раскрытие цикла, для синтеза пирролидинов

Схема 1.31. Синтез энантиомерно чистых производных пирролидина

домино-процесс, включающий катионную циклизацию, образование иона азиридиния и нуклеофильное раскрытие цикла [36]. Общий процесс представлен на схеме 1.30: α-аминоацетали **1-117** в присутствии кислоты Льюиса через бициклические ионы азиридиния **1-118** превращаются в пирролидины **1-119.** Азиридиниевые ионы **1-118** могут быть выделены в виде тетрафенилборатных солей, однако при нагревании до комнатной температуры происходит региоселективное раскрытие цикла нуклеофилом с образованием пирролидинов **1-119**.

При использовании иона хирального α-аминоацеталя **1-120** и двух разных нуклеофилов **1-122** и **1-123** были получены пирролидины **1-124** и **1-125** соответственно с хорошими выходами и диастереоселективностью (схема 1.31). Наблюдаемый стереоконтроль может быть объяснен, если предположить, что все заместители на стадии циклизации занимают псевдоэкваториальное положение в кресловидном переходном состоянии.

Домино-процессы не ограничиваются построением кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Барлуэнга с сотр. разработали новую *экзо-эндо*-циклизацию α,ω-диинсульфидов с участием тетрафтороборoccupied бис(пиридин)иодония(I) (IPy_2BF_4) [37]. Из диинов **1-126** с высокими выходами были получены серосодержащие трициклические продукты **1-127** с разным (в зависимости от длины цепи диина) размером аннелированного с гетероциклом неароматического кольца. (схема 1.32).

Предполагается, что электрофильный ион иода сначала реагирует с одной тройной связью в соединении **1-26** с образованием относительно устойчивого винильного катиона **1-128**. Замыкание цикла приводит

1-126 → 1-127

$I^{\oplus}$ ↓ ↑ $H^{\oplus}$

[1-128 → 1-129]

Опыт	Субстрат	Продукт	Выход, %
1			92
2			69
3			71
4			72

Условия реакции: 1 экв. IPy_2BF_4, 1 экв. HBF_4, CH_2Cl_2, –80 °C.

Схема 1.32. Домино-циклизация α,ω-диинсульфидов

к семичленному кольцу **1-129**, содержащему другой винилкатионный фрагмент, циклизацией которого завершается синтез трицикла **1-127**.

Недавно группой Басавайя описан новый домино-процесс для синтеза бензазепинов с сопутствующим образованием связей C–N и C–C [38]. Эти авторы показали, что в кислотных условиях в присутствии нитрилов аддукты Бейлиса–Хиллмана, такие как **1-130**, могут быть легко превращены

Опыт	субстрат 1-130	R^1 (алкил)	R (алкил)	Продукт 1-131 Выход, %
1	3-(MeO)Ph	Et	Me	55
2	3-(MeO)Ph	Et	Et	67
3	3-(MeO)Ph	Me	Et	44
4	3-(PrO)Ph	Et	Et	58
5	3-(PrO)Ph	Me	Et	65
6	3,5-$(MeO)_2$Ph	Et	Me	70
7	3,5-$(MeO)_2$Ph	Et	Et	74
8	3,5-$(MeO)_2$Ph	Me	Me	72
9	3,4,5-$(OMe)_3$Ph	Me	Et	33
10	3,4-(OCH_2O)Ph	Et	Et	48
11	3,4-(OCH_2O)Ph	Me	Et	46

Схема 1.33. Синтез бензазепинов

в 2-бензазепины **1-131**, скелет которых присутствует во многих биологически активных молекулах (схема 1.33). Предполагается, что этот процесс протекает через реакцию Риттера первично образующегося катиона **1-132**, приводящую к иону нитрилия **1-133**, в котором далее по реакции Губена–Хёша замыкается цикл.

Лангер с сотр. недавно разработали процесс, включающий элиминирование и двойную перегруппировку Вагнера–Меервейна [39]. Обработка продукта **1-136**, полученного из соединений **1-134** и **1-135**, трифторуксусной кислотой (TFA) привела к катиону **1-137**, который далее подвергался двойной перегруппировке Вагнера–Меервейна с образованием через катион **1-138** бициклического соединения **1-139** (схема 1.34).

2.0 экв. $TiCl_4$
CH_2Cl_2, MS 4 Å
−78 °C → 20 °C
67%

1-134 1-135 1-136

TFA
CH_2Cl_2
72 ч
95%

1-139 1-138 1-137

Схема 1.34. Домино-реакция с элиминированием и двойной перегруппировкой Вагнера–Меервейна

85% H_3PO_4
CH_2Cl_2, к.т.
2 ч

1-140 1-141

100%

1-142

Схема 1.35. Домино-таутомеризация под действием кислоты

Эрранс с сотр. описали построение новых тетрациклических систем **1-142**, которые можно рассматривать как гибриды циклических систем тетрагидропирроло[2,3-*b*]индола и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]индола [40]. Выдерживание полученного из триптофана α-аминонитрила **1-140** в кислой среде инициирует стереоселективную таутомеризацию, приводящую к продукту **1-142** с количественным выходом (схема 1.35).

1.1.1. Катионно-катионно-катионные процессы

Одним из самых привлекательных аспектов домино-реакций является тот факт, что число стадий, составляющих одну последовательность, не лимитировано; поэтому сложность домино-процесса есть просто вопрос воображения и мастерства.

Как упоминалось выше, группа Мак-Доналда смогла распространить свою стратегию домино-циклизации эпоксидов на 1,5,9-триэпоксиды [10]. Действительно, они успешно превратили после гидролиза предшественник **1-143** в трициклический продукт **1-146** с выходом 52% (схема 1.36) [41]. В качестве возможного механизма полициклизации можно предположить, что после активации терминального эпоксида с помощью BF_3 происходят последовательные внутримолекулярные нуклеофильные замещения другими эпоксидными атомами кислорода, которые индуцируются нуклеофильной атакой кислорода карбоната, как было показано для превращения соединения **1-144** в **1-145**.

В качестве альтернативного предположения о механизме могло быть рассмотрено инициирование домино-процесса молекулой воды. Однако это привело бы к соответствующему энантиомеру *ent*-**1-146**, который был исключен при кристаллографическом определении структуры.

Впечатляющая катионная домино-полициклизация была разработана Кори с сотр. в их коротком и эффективном энантиоселективном полном синтезе эгицерадиенола (**1-150**), природного пентациклического нортритерпена, принадлежащего к семейству β-амирина [42]. Так, обработка энантиомерно чистого моноциклического эпокситетраена **1-147** каталитическим количеством метилалюминийдихлорида индуцирует катионную π-трициклизацию при инициирующем раскрытии эпоксида с образованием тетрациклического кетона **1-148** с выходом 52% и его C-14-эпимера **1-149** с выходом 23% после силилирования и хроматографического разделения (схема 1.37). Дальнейшие превращения приводят к эгицерадиенолу (**1-150**) и его эпимеру **1-151**.

Схема 1.36. Тройная циклизация триэпоксидов

Домино-реакции используются также при разработке новых и потенциальных лекарств, что является важной задачей в органическом синтезе. Следующий пример представляет впечатляющий подход Като и сотр. к тетрациклическому ядру структуры нового агента против вируса гриппа А, стахифлина (**1-152**), ключевой особенностью которого является использование новой индуцированной кислотой Льюиса домино-реакции, включающей раскрытие эпоксида, перегруппировку и циклизацию [43]. Так, α-эпоксид **1-153** в результате обработки избытком $BF_3 \cdot Et_2O$ образует трициклический продукт **1-157** с умеренным выходом 41% (схема 1.38). Предполагается, что домино-трансформация происходит постепенно через карбокатионы **1-154**, **1-155** и **1-156** с 1,2-миграцией метильной группы, 1,2-гидридным сдвигом и улавливанием нуклеофильной атакой фенольной гидроксильной группы в качестве последней стадии [44].

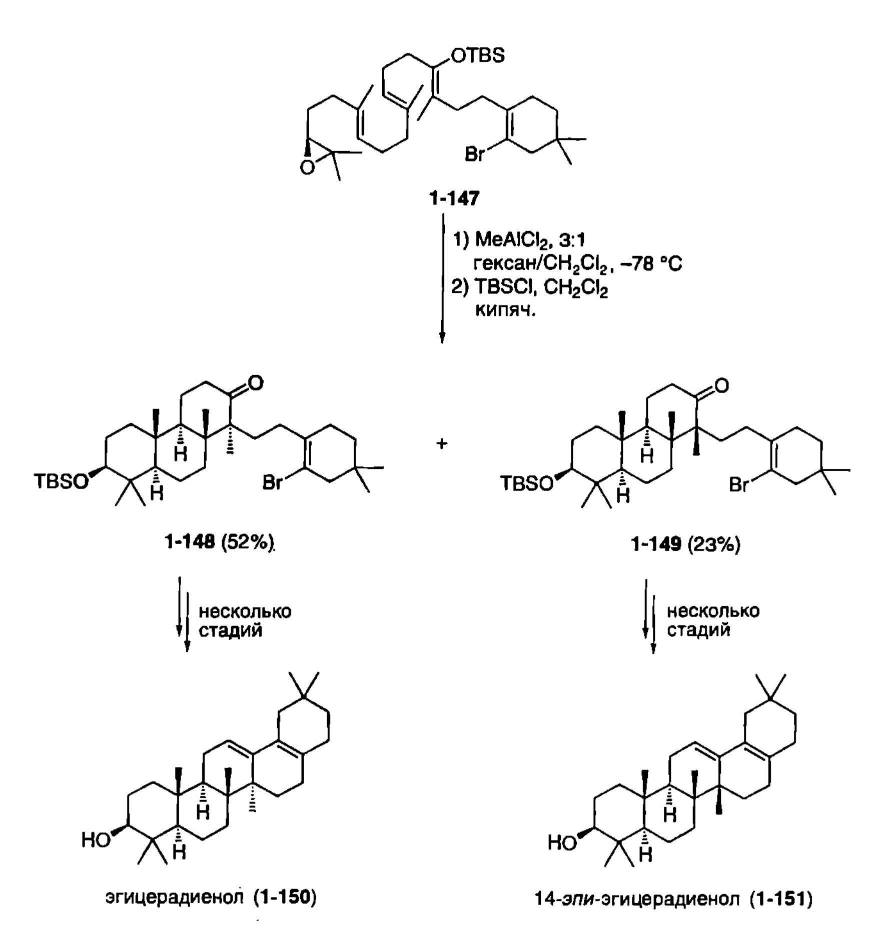


Схема 1.37. Катионная домино-полициклизация в синтезе эгицерадиенола (**1-150**)

(+)-стахифлин (1-152)

1-153

$BF_3 \cdot Et_2O$
CH_2Cl_2, –30 °C

1-154

41%

1-157

1-156

1-155

Схема 1.38. Домино-реакция с раскрытием эпоксида, перегруппировкой и циклизацией для полного синтеза (+)-стахифлина (**1-152**)

Продукт **1-157** может быть затем превращен в аналог соединения **1-152**, содержащий все стереогенные центры правильной конфигурации.

Группа Кларка в процессе биомиметического синтеза индол-дитерпенового микотоксина эминдола SB (**1-158**) наблюдала неожиданную домино-реакцию [45]. При обработке эпоксида **1-159** $BF_3 \cdot Et_2O$ за одну высоко регио- и стереоселективную операцию происходило образование

эминдол SB (**1-158**)

1.1 экв. $BF_3 \cdot Et_2O$
CH_2Cl_2, –78 °C
33%

1-159

1-160

Схема 1.39. Синтез производного индола тройной катионной полициклизацией

1.1 экв. Me_3SiI
CH_2Cl_2, 25 °C, 5 мин
37%*
циклизация Принса
пинаколиновая перегруппировка
Me_3SiI
– Me_3SiI
– Me_3SiOBn
+ 1-165
-BnI
1-161 1-162 1-163 1-164 1-165 1-166 1-167 1-168 1-169

*макс. 50%

Схема 1.40. Восьмистадийный катионный домино-процесс

трех циклов и четырех стереогенных центров, приводящее к пентациклическому продукту **1-160** с выходом 33% (схема 1.39). К сожалению, каркас целевого эминдола SB не был построен, что связано с неожиданной 6-*эндо*-циклизацией при сборке второго кольца вместо предполагавшегося 5-*экзо*-замыкания цикла. Это привело к предположению, с одной стороны, что предложенный в работе [46] биосинтетический путь неверен, а с другой – что 5-*экзо*-замыкание цикла контролируется ферментативно.

Впечатляющее число стадий – восемь – в одном катионном доминопроцессе наблюдали Мюльцер с сотр. при обработке производного ентриола **1-161** триметилсилилиодидом [47]. Превращение, приводящее с выходом 37–50% к бисацеталю **1-169**, включает промотируемое силилиодидом расщепление с образованием оксониевого иона **1-162**, реакцию Принса, пинаколиновую перегруппировку и образование оксениевого иона **1-167** (схема 1.40). Последний реагирует с интермедиатом **1-165**, образуя оксониевый ион **1-168** и после дебензилирования – бисацеталь **1-169**.

Как уже сказано выше, Ила, Джунджаппа и сотр. использовали циклопропильные фрагменты в качестве поставщиков катионов в катионных доминопроцессах. В их интересном подходе неожиданным оказалось превращение

X = H, Br, OMe
Ar = *p*MeOC$_6$H$_4$, Ph, *p*ClC$_6$H$_4$, 2-тиенил, 3,4-(MeO)$_2$C$_6$H$_3$
R = Me, Bn

a) 1.5 экв. SnCl$_4$, MeNO$_2$, 0 °C, 0.5 ч, к.т., 3–8 ч

Схема 1.41. Катионная домино-перегруппировка в синтезе каркаса 1*H*-циклопента[*c*]карбазола

производных индола **1-170** в карбазолы **1-171** с выходами 54–69% в пять стадий с использованием SnCl$_4$ (схема 1.41) [48].

Эта домино-реакция начинается с промотируемого кислотой Льюиса раскрытия циклопропильного фрагмента в соединении **1-170**. Образующийся устойчивый цвиттер-ионный интермедиат **1-171** подвергается межмолекулярному перехвату енола другими цвиттер-ионными частицами, что приводит к димерному индольному катиону **1-172**. Два замыкания цикла с образованием интермедиата **1-173**, последующее элиминирование индола под действием кислоты Льюиса и окисление растворителем дают карбазол **1-174**.

Другой карбокатионный домино-процесс того же типа завершается образованием производных индана при использовании в качестве исходных

a) $BF_3 \cdot Et_2O$, $MeNO_2$, 0 °C → к.т.

a: R = R[1] = H
b: R = Me, R[1] = H

Схема 1.42. Катионная домино-реакция циклопропилкарбинолов

Схема 1.43. Синтез аналогов стероидов

соединений циклопропилкарбинолов. [49]. Реакция циклопропилкарбинола **1-175** с $BF_3 \cdot Et_2O$ приводит через интермедиаты **1-176** и **1-177** к продукту **1-178** с выходом 80% (схема 1.42). При использовании различным образом замещенных циклопропилкарбинолов были получены изомеры соединения **1-178** или моноциклические продукты.

Как было отмечено выше, Вест с сотр. разработали двустадийный домино-процесс, который инициируется реакцией Назарова. Он может быть расширен электрофильным замещением. Так, реакция соединения **1-179** с $TiCl_4$ приводит через промежуточные катионы **1-180** и **1-181** к аниону **1-182**. Последний после обработки водой превращается в конечный продукт **1-183**. (схема 1.43) [23]. Здесь важно упомянуть, что все шесть стереоцентров образуются в одном процессе с полной диастереоселективностью, поэтому процедура высокоэффективна.

В энантиоселективном полном синтезе (–)-гильбертина (**1-190**) была использована сложная катионная домино-реакция, описанная Блехертом с сотр. [50]. При обработке третичного спирта **1-184** трифторуксусной кислотой образуется карбокатион, который подвергается

Схема 1.44. Энантиоселективный синтез (–)-гильбертина (**1-190**) путем катионной домино-циклизации

каскаду циклизаций, приводящему к продукту **1-190** с очень хорошим выходом (61%) (схема 1.44). Катионы **1-185–1-189** могут рассматриваться как интермедиаты.

1.2. Катионно-перициклические процессы

Первый пример этого представленного ниже класса домино-процессов описывает привлекательную стратегию синтеза функционализированных циклогептенов, разработанную Вестом с сотр. [51]. Как показано на схеме 1.45, субстрат **1-91a** выдерживали при –30 °С с кислотой Льюиса $FeCl_3$, чтобы индуцировать электроциклизацию по Назарову для образования карбокатиона **1-192**. Последний в условиях реакции подвергается [4+3]-циклоприсоединению, приводящему к двум диастереомерам **1-193a** и **1-194a** с хорошим выходом, но совершенно неселективно. Интересно, что из гомологичного субстрата **1-191b** с выходом 75% образуется

единственный диастереомер циклоаддукта **1-194b**. В этом случае дополнительная метиленовая группа в диеновой цепочке является причиной атаки диена снизу (*анти*- по отношению к фенильной группе) по *эндо*-типу (схема 1.45). До сих пор причина этого неожиданного результата неясна.

Ким с сотр. использовали комбинацию катионного процесса с еновой реакцией для полного синтеза пергидрогистрионикотоксина (**1-202a**), исходя из соединения **1-198** (схема 1.46). Производные хистрионикотоксина **1-202b** оказались привлекательными для химиков-синтетиков, поскольку они обладают полезными нейрофизиологическими свойствами [52]; соединение **1-202b** имеет уникальную структуру и не очень распространено в природе. Для синтеза субстрата **1-198** в качестве исходного соединения был использован кетон **1-195**, который после эпимеризации был обработан реагентом Гриньяра, полученным из бромида **1-197**. Домино-процесс был инициирован с помощью TsOH, который вызвал пинаколиновую перегруппировку соединения **1-198**, а также расщепление ацетального фрагмента, подготовив тем самым условия для последующей карбонильной еновой реакции. В конце концов через переходное состояние **1-99** был синтезирован трициклический спирт **1-201** и его эпимер **1-200** в соотношении 89:11 с общим выходом 82%. Продукт **1-201** был далее превращен в пергидрогистрионикотоксин (**1-202a**). Следует заметить, что еновые реакции часто классифицируются как перициклические, хотя карбонильные еновые реакции обычно протекают по катионному механизму.

Катализируемая кислотой Льюиса 1,3-миграция дивиниловых сложных эфиров позволяет получить 1,3-бутадиены, которые подвергаются

Схема 1.45. Катионная домино-циклоизомеризация тетраенонов

Схема 1.46. Домино-стратегия с пинаколиновой перегруппировкой и еновой реакцией в полном синтезе пергидрогистрионикотоксина (**1-202a**)

циклоприсоединению. Например, Дай с сотр. описали перегруппировку дивинилалкоксиацетата **1-203** с последующей реакцией Дильса–Альдера с диенофилом – малеиновым ангидридом **1-204** – в присутствии каталитических количеств $Ln(fod)_3$, которая привела к продукту **1-205** с выходом до 61% (схема 1.47) [53].

Последний пример катионо-перициклического домино-процесса был открыт почти случайно. При синтезе бис-N-оксидов биизохинолинов группа Дайкера обнаружила неожиданную домино-последовательность, когда они обрабатывали при высокой температуре бензильное производное **1-206** гидрохлоридом гидроксиламина (схема 1.48) [54]. Вместо целевого бисоксима с выходом 13% был выделен тетрациклический продукт **1-209**. В результате дальнейшей оптимизации условий реакции эти авторы смогли получить за четыре дня соединение **1-209** в качестве единственного продукта с поразительным количественным выходом. Для объяснения механизма было сделано предположение, что реакция

1-204
10 мол.% $Ln(fod)_3$
MS 4 Å, CH_2Cl_2
кипяч., 120 ч

OMe
OEt
1-203

EtO
MeO
1-205

Ln = Eu: 53% (30:40)
Ln = Yb: 61% (63:37)

Схема 1.47. Домино-процесс, включающий 1,3-перегруппировку и реакцию Дильса–Альдера

инициируется протонированием одной из алкиновых функций с замыканием цикла при образовании катиона бензопирилия **1-207**; за этим следует внутримолекулярная гетеро-реакция Дильса–Альдера, приводящая к соединению **1-208**. Последнее, наконец, претерпевает фрагментацию цикла, завершающую образование продукта **1-209**.

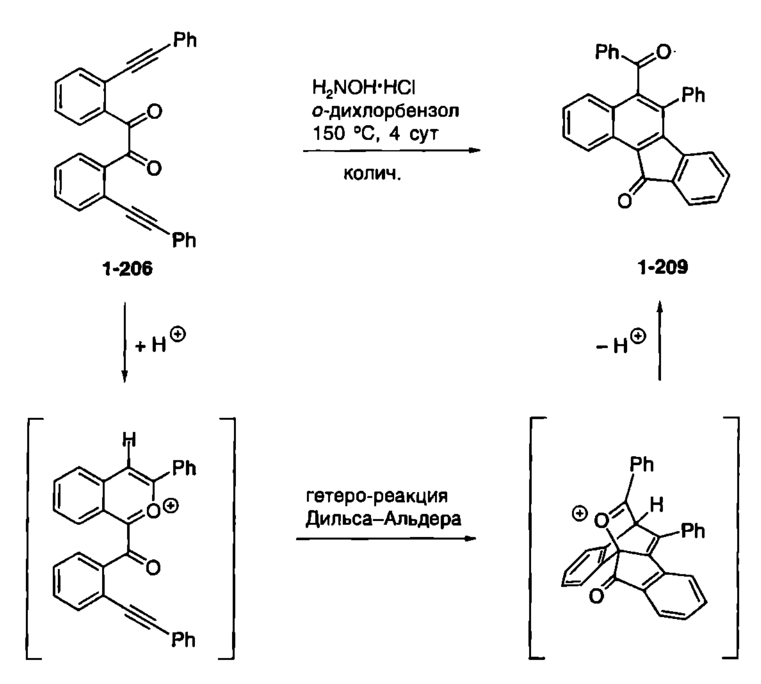


Схема 1.48. Домино-процедура катионная циклизация/гетеро-реакция Дильса–Альдера

1.3. Катионно-восстановительные процессы

Катионно-восстановительные домино-процессы были впервые описаны в 2003 г. и поэтому являются самыми «молодыми» домино-процедурами. До настоящего времени известны только два примера комбинации катионной реакции с восстановлением.

Недавно было обнаружено, что дезактивированный с помощью ТГФ $AlEt_3$ обладает редкой двойственной реакционной способностью, а именно свойствами кислоты Льюиса и восстановительным потенциалом. Используя этот реагент, Ту с сотр. разработали методологию семипинаколиновой перегруппировки–восстановления для превращения α-гидроксиэпоксидов **1-210** в диолы **1-214** с сужением цикла (схема 1.49) [55]. Можно предположить, что интермедиатами этого превращения являются соединения **1-211** и **1-212**, а продуктом – Al-комплекс **1-213**, в результате гидролиза которого образуется диол **1-214**.

Наряду с гидроксиэпоксидами, которые легко могут быть получены в энантиомерно чистой форме, для получения β-аминоспиртов могут также использоваться α-аминоэпоксиды (схема 1.50, опыт 1). Кроме того, α- и β-гидроксиазиридины также являются хорошими субстратами, приводящими к аминоспиртам (схема 1.50, опыты 2 и 3).

Та же группа предложила другую высокодиастереоселективную домино-процедуру построения 1,3-диолов, включающую катализируемую дииодидом самария последовательность семипинаколиновая перегруппировка–восстановление по Тищенко [56]. Обработка α-гидроксиэпоксидов **1-212** стехиометрическим количеством дииодида самария в присутствии избытка восстанавливаемого альдегида (лучшие результаты были получены при использовании *п*-хлорбензальдегида) инициирует процесс, в котором сначала происходит перегруппировка семипинаколинового типа с миграцией атомов С-1 и С-3 и одновременным образованием промежуточного альдегида при раскрытии эпоксида (схема 1.51). Далее гетеро-восстановление по Тищенко образовавшегося альдегида приводит к целевым моноэфирам **1-216** с хорошими выходами (58–82%) и высокой селективностью.

На основании этих экспериментальных данных был предложен возможный механизм реакции соединений **1-215** с SmI_2 (схема 1.52). После образования *син*-комплекса **A** происходит перегруппировка, дающая альдегид **B**, который координируется с добавляемым альдегидом RCHO, образуя комплекс **C**. Последующая катализируемая самарием нуклеофильная атака вторичного спирта по карбонильной группе RCHO генерирует гемиацеталь **D**. Далее происходит необратимый внутримолекулярный 1,5-гидридный сдвиг через промежуточное состояние **E** с образованием координированного с самарием моноэфира 1,3-диола **F**, который завершает синтез моноэфиров **1-216a**, освобождая самарий для следующего цикла.

В более ранней публикации те же авторы уже описали подобную процедуру, хотя и без сужения цикла [57].

$AlEt_3$, ТГФ, кипяч.
– CH_3CH_3

1-210 → [1-211 → 1-212]

$-CH_2{=}CH_2$

[1-213] → (H_2O) → 1-214

Опыт	Субстраты	Продукты	Выход, %
1			58
2			66; 31
3			82
4			70
5			80
6			80
7			78

Схема 1.49. Катионная домино-последовательность перегруппировка–восстановление для превращений α-гидроксиэпоксидов

Опыт	Субстраты		Продукты	Выход, %
1		$AlEt_3$, ТГФ, кипяч.		80
2		$AlEt_3$, ТГФ, кипяч.		92
3		$AlEt_3$, ТГФ, кипяч.		60

Схема 1.50. Синтез β-аминоспиртов

1-215

R^1 = Ph, Et, Bn, *n*Bu, allyl

0.3 экв. SmI_2, 6.0 экв. *p*ClC_6H_4CHO
$Cl(CH_2)_2Cl$, к.т.→70 °C
общие выходы 58–82%
a/b до 99:1

1-216a: R^2 = *p*C_6H_4CO, R^3 = H
1-216b: R^2 = H, R^3 = *p*C_6H_4CO

Схема 1.51. Катализируемая самарием домино-реакция вторичных α-гидроксиэпоксидов

SmI_2 + RCHO ⟶ [Sm]

Схема 1.52. Предполагаемый каталитический цикл катионного домино-процесса с перегруппировкой и гетеровосстановлением по Тищенко α-гидроксиэпоксидов в присутствии SmI_2

Литература

1. (a) L. E. Overman, *Aldrichim. Acta* **1995**, *28,* 107–120; (b) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25,* 352–359; (c) G. C. Hirst, P. N. Howard, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111,* 1514–1515; (d) T. Gahman, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2002**, *58,* 6473–6483; (e) L. E. Overman, L. P. Pennington, *Can. J. Chem.* **2000**, *78,* 732–738; (f) K. P. Minor, L. E. Overman, *Tetrahedron* **1997**, *53,* 8927–8940.
2. M. J. Brown, T. Harrison, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113,* 5378–5384.
3. T. A. Grese, K. D. Hutchinson, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58,* 2468–2477.
4. (a) T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, *Heterocycles* **1984**, *22,* 53–58; (b) B. M. Trost, A. Brandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106,* 5041–5043; (c) M. Sworin, W. L. Neumann, *J. Org. Chem.* **1988**, *53,* 4894–4896; (d) B. M. Trost, D. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110,* 6556–6558; (e) T. Nakamura, T. Matsui, K. Tanino, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1997**, *62,* 3032–3033; (f) J.-H. Youn, J. Lee, J. K. Cha, *Org. Lett.* **2001**, *3,* 2935–2938.
5. O. Johnson, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32,* 7361–7364.
6. L. E. Overman, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 6421–6429.
7. (a) J. K. Rupprecht, Y.-H. Hui, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53,* 237–278; (b) U. Koert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35,* 2517–2520; (c) T. R. Hoye, P. R. Hanson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34,* 5043–5046; (d) J.-C. Harmange, B. Figadere, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34,* 8093–8096.
8. (a) U. Koert, M. Stein, K. Harms, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34,* 2299–2302; (b) U. Koert, H. Wagner, U. Pidun, *Chem. Ber.* **1994**, *127,* 1447–1457.
9. U. Koert, H. Wagner, M. Stein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35,* 7629–7632.
10. F. E. McDonald, X. Wang, B. Do, K. I. Hardcastle, *Org. Lett.* **2000**, *2,* 2917–2919.
11. J. D. Neighbors, J. A. Beutler, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70,* 925–931.
12. Отличные обзоры: (a) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43,* 3309–3362; (b) M. C. Elliott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1291–1318.
13. I. E. Markó, J.-M. Plancher, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 5259–5262.
14. B. Leroy, I. E. Markó, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 8744–8752.
15. T.-P. Loh, L.-C. Feng, J.-Y. Yang, *Synthesis* **2002**, *7,* 937–940.
16. (a) T.-P. Loh, Q.-Y. Hu, L.-T. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123,* 2450–2451; (b) T.-P. Loh, K.-T. Tan, Q.-Y. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40,* 2921–2922.
17. Отличные обзоры: H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89,* 165–198.
18. S. Nandi, U. K. Syam Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 4916– 4923.
19. (a) P. C. B. Page, *Organosulfur Chemistry-Synthetic Aspects, Vol. 1,* Academic Press, New-York, **1995**; (b) P. Metzner, A. Thuillier, *Sulfur Reagents in Organic Synthesis,* Academic Press, New York, **1994.**
20. (a) L. Fitjer, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl),* Vol. E17, **1997**, p. 251; (b) J. R. Y. Salaün, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144,* 1–71; (c) B. M. Trost, *Top. Curr. Chem.* **1986**, *133,* 3–82; (d) B. M. Trost, D. E. Keeley, H. C. Arndt, J. H. Rigby, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99,* 3080–3087; (e) B. M. Trost, D. E. Keeley, H. C. Arndt, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99,* 3088–3100.
21. B. Witulski, U. Bergsträßer, M. Gößmann, *Tetrahedron* **2000**, *56,* 4747–4752.
22. A. M. Bernard, E. Cadoni, A. Frongia, P. P. Piras, F. Secci, *Org. Lett.* **2002**, *4,* 2565–2567.
23. J. A. Bender, A. M. Arif, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121,* 7443–7444.
24. C. C. Browder, F. P. Marmsäter, F. G. West, *Org. Lett.* **2001**, *3,* 3033–3035.
25. Недавние обзоры по таксолу: (a) *The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivatives* (Ed.: V. Farina), Elsevier, Amsterdam, **1995**; (b) *TaxolÖ: Science and Applications*

(Ed.: M. Suffness), CRC Press, Boca Raton, **1995**; (c) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15–44; (d) G. I. George, T. T. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas, *Taxane Anticancer Agents,* American Cancer Society, San Diego, **1995**.

26. (a) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet. R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; (b) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653–659; (c) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, L. Liang, R. J. Bieediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthy, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600; (d) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link,L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann,C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859; (e) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreacig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. I. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Schuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2757–2758; (f) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161; (g) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981.

27. (a) M. Ihara, S. Suzuki, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2811–2812; (b) V. J. Majo, S. Suzuki, M. Toyota, M. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3375–3381.

28. Y. Lu, J. R. Green, *Synlett* **2001**, *2*, 243–247.

29. R. P. L. Bell, J. B. P. A. Wijnberg, A. de Groot, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2350–2357.

30. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637–3642.

31. A. G. Romero, J. A. Leiby, S. A. Mizsak, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6974–6979.

32. H. Hiemstra, W. N. Speckamp, in: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Ed.: S. L. Schreiber), Pergamon Press, **1991**, p. 1047–1082.

33. (a) D. Regoli, A. Boudon, J.-L. Fauchère, *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 551–599; (b) S. McLean, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 297–317.

34. S. J. Veenstra, K. Hauser, W. Schilling, C. Betschart, S. Ofner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 3029–3034.

35. (a) H. Paulsen, K. Todt, H. Ripperger, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3365; (b) Y. L. Chow, C. J. Colon, J. N. S. Tam, *Can. J. Chem*, **1968**, *46*, 2821–2825.

36. M. A. Graham, A. H. Wadsworth, M. Thornton-Pett, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **2001**, 966–967.

37. J. Barluenga, G. P. Romanelli, L. J. Alvarez-García, I. Llorente, J. M. González, E. García-Rodriguez, S. García-Granda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3136–3139.

38. D. Basavaiah, T. Satyanarayana, *Chem. Commun.* **2004**, 32–33.

39. G. Bose, E. Ullah, P. Langer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6015–6028.

40. J. A. González-Vera, M. T. García-López, R. Herranz, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2641–2644.

41. F. E. McDonald, F. Bravo, X. Wang, X. Wei, M. Toganoh, J. R. Rodríguez, B. Do, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2515–2523.

42. A. X. Huang, Z. Xiong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9999–10003.

43. M. Nakatani, M. Nakamura, A. Suzuki, M. Inoue, T. Katoh, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4483–4486.

44. M. Nakamura, A. Suzuki, M. Nakatani, T. Fuchikami, M. Inoue, T. Katoh, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6929–6932.

45. J. S. Clark, J. Myatt, C. Wilson, L. Roberts, N. Walshe, *Chem. Commun.* **2003**, 1546–1547.

46. (a) K. Nozawa, M. Yuyama, S. Nakajima, K. Kawai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1988,** 2155–2160; (b) W. Acklin, F. Weibel, D. Arigoni, *Chimia,* **1977,** *31,* 63.
47. J. Mulzer, S. Greifenberg, J. Buschmann, P. Luger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993,** *32,* 1173–1174.
48. C. Venkatesh, H. Ila, H. Junjappa, S. Mathur, V. Huch, *J. Org. Chem.* **2002,** *67,* 9477–9480.
49. P. K. Mohanta, S. Peruncheralathan, H. Ila, H. Junjappa, *J. Org. Chem.* **2001,** *66,* 1503–1508.
50. J. Jiricek, S. Blechert, *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** *126,* 3534–3538.
51. Y. Wang, A. M. Arif, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121,* 876–877.
52. (a) J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1998,** *61,* 162– 172; (b) E. X. Albuquerque, K. Kuba, J. W. Daly, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1974,** *189,* 513–524.
53. W.-M. Dai, W. L. Мак, A. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2000,** *41,* 7101–7105.
54. G. Dyker, W. Stirner, G. Henkel, M. Köckerling, *Tetrahedron Lett.* **1999,** *40,* 7457–7458.
55. X. Li, B. Wu, X. Z. Zhao, Y. X. Jia, Y. Q. Tu, D. R. Li, *Synlett* **2003,** 623–626.
56. C.-A. Fan, X.-D. Hu, Y.-Q. Tu, B.-M. Wang, Z.-L. Song, *Chem. Eur. J.* **2003,** *9,* 4301–4310.
57. C.-A. Fan, B.-M. Wang, Y.-Q. Tu, Z.-L. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3877–3880.

2 Анионные домино-реакции

Анионные домино-процессы являются наиболее часто встречающимися в химической литературе домино-реакциями. Хорошо известные аннелирование по Робинсону, двойная реакция Михаэля, циклизация Пикте–Шпенглера, восстановительное аминирование и т.п. – все они попадают в эту категорию. Начальной стадией в этом процессе является атака аниона (например, карбаниона, енолята или алкоксида) или псевдоаниона, незаряженного нуклеофила (например, амина или спирта), на электрофильный центр. Образование химической связи происходит с возникновением новой «реальной» или «псевдоанионной» функции, которая может подвергаться дальнейшим превращениям. Эта последовательность может завершаться присоединением протона или элиминированием какой-либо уходящей отрицательно заряженной группы.

Кроме многочисленных примеров анионно-анионных процессов, анионно-перициклические домино-реакции становятся все более важными и на сегодняшний день представляют вторую по величине группу анионно-индуцированных последовательностей. Напротив, есть только по несколько примеров анионно-радикальных, анионно-восстановительных или анионно-окислительных домино-реакций, а также процессов, в которых анионная стадия сочетается с реакцией, индуцированной переходным металлом. Последовательности, в которых анионная реакция сочетается с фотохимически инициируемой или ферментативной, не обнаружены в литературе нескольких последних десятилетий. Необходимо отметить, что, как следствие нашего определения этого понятия, анионно-катионные домино-процессы здесь не упомянуты, как и катионно-анионные домино-процессы в главе 1. Эти реакции включают окислительные и восстановительные стадии соответственно, которые будут рассмотрены как окислительные и восстановительные процессы.

2.1. Анионно-анионные процессы

Домино-трансформации, сочетающие две последовательные анионные стадии, существуют в нескольких вариантах, но большинство этих реакций инициируется михаэлевским присоединением [1]. При атаке нуклеофила

Схема 2.1. Двукратная анионная домино-реакция, инициированная михаэлевским присоединением

по положению 4 енона (обычно) образуется реакционноспособный енолят, который можно легко уловить во второй анионной реакции, например другим α,β-непредельным карбонильным соединением, альдегидом, кетоном, имином, сложным эфиром или алкилгалогенидом (схема 2.1). Соответственно, в литературе имеются многочисленные примеры процессов присоединение по Михаэлю/присоединение по Михаэлю, присоединение по Михаэлю/альдольная реакция, присоединение по Михаэлю/реакция Дикмана, а также присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа. Эти реакции можно считать очень надежными домино-процессами; и, несомненно, они имеют большое значение для современного химика-синтетика.

Двукратное присоединение по Михаэлю было использовано группами Шпицнера [2] и Хагивары [3] для построения замещенных производных бицикло[2.2.2]октана. В подходе Хагивары к валериананоидам А (**2-6**) [4] обработка триметилсилилового эфира **2-2**, полученного из соответствующего оксофорона **2-1**, и метилакрилата (**2-3**) хлоридом диэтилалюминия при комнатной температуре (к.т.) привела к бициклическому соединению **2-4** (схема 2.2). Его последующая ацетализация позволила селективно защитить

(TMS)$_2$NH, TMSI, DME; 2-3 (CO_2Me), Et_2AlCl, CH_2Cl_2, к.т; 79% из 2-1: $(CH_2OH)_2$, pTsOH, бензол; несколько стадий

2-1 **2-2** **2-4** **2-5** валериананоид А (**2-6**)

Схема 2.2. Двойное присоединение по Михаэлю, приводящее к бицикло[2.2.2]октану **2-4**

соланапирон A (**2-7**) (R^1= CHO, R^2= OMe)
соланапирон B (**2-8**) (R^1= CH_2OH, R^2= OMe)
соланапирон C (**2-9**) (R^1= CHO, R^2= $NHCH_2CH_2OH$)
соланапирон D (**2-10**)
соланапирон E (**2-11**)

Схема 2.3. Природные соединения, выделенные из *Altenaria solani*

менее затрудненную кетогруппу с образованием соединения **2-5**, которое далее можно было превратить в валериананоид A (**2-6**).

Используя эту же методологию, группа Хагивары дополнительно синтезировала соланапироны D (**2-10**) и E (**2-11**), два представителя семейства соланапиронов (**2-7** – **2-11**) [5]. Эти соединения, которые вызывают усыхание помидоров и картофеля, были выделены из грибка *Altenaria solani* (схема 2.3).

Характеристичная *транс*-декалиновая часть **2-15** (–)-соланапирона D (**2-10**) и E (**2-11**) доступна из енолята **2-12** и метилкротоната (**2-13**) через **2-14** (схема 2.4) [6].

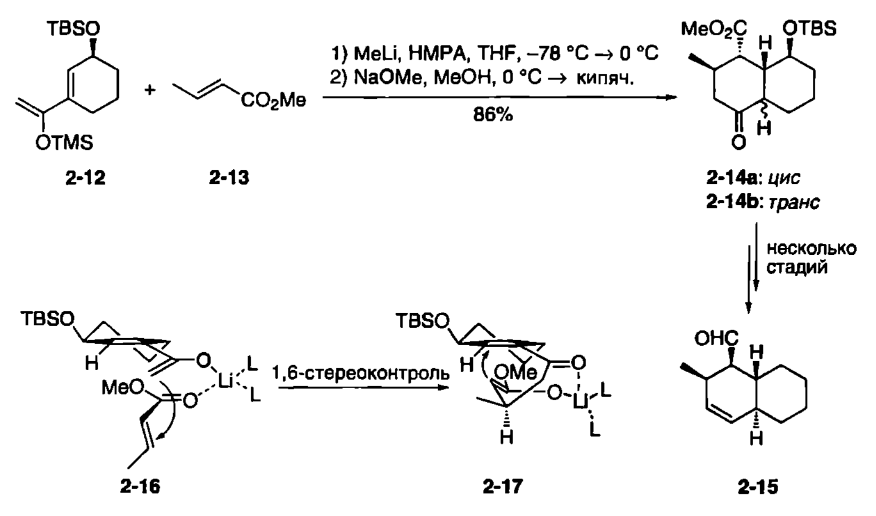


Схема 2.4. Синтез соланапиронов D (**2-10**) и E (**2-11**)

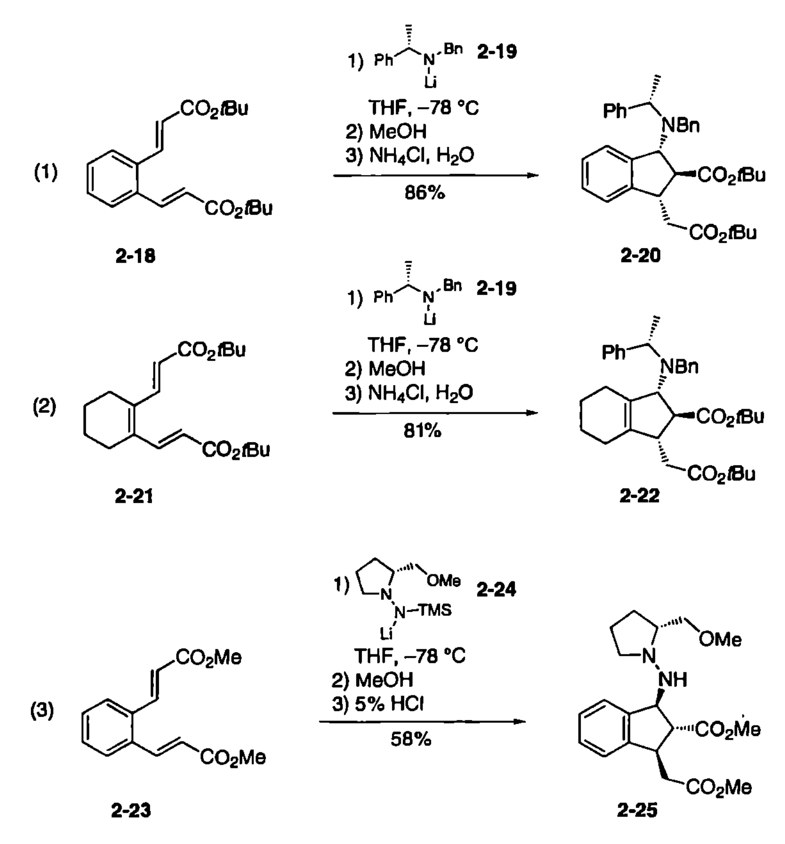


Схема 2.5. Синтез β-аминокислот

В этом синтезе асимметрический центр в **2-12** контролирует стереохимию таким образом, что присоединение по Михаэлю енолята происходит с менее затрудненной α-стороны к *si*-стороне кротоната **2-13** согласно переходному состоянию **2-16**. Второе присоединение по Михаэлю проходит с той же стороны, опять при хелатном контроле, и завершается аксиальным протонированием образовавшегося енолята, давая *цис*-соединение **2-14a**. Следует отметить, что после обычной водной обработки была выделена неразделимая смесь *цис*- и *транс*-декалонов **2-14a** и **2-14b**. Однако этого избежали путем изомеризации *цис*-соединения **2-14a** в *транс*-соединение **2-14b** с использованием NaOMe в MeOH при повышенной температуре.

Интересный домино-процесс присоединение по Михаэлю/присоединение по Михаэлю описан группой Каррено [7]. Эти авторы смогли получить энантиомерно чистые гидроиндолоны из хиральных серосодержащих хиноаминов. Другие последовательности реакций были опубликованы исследовательской группой Виха [8], которая разработала подход к синтезу ценных промежуточных соединений для витамина D_3, используя трехкомпонентное двукратное михаэлевское присоединение; Поллини [9], который спланировал легкий синтез

KO*t*Bu, THF/*t*BuOH, 0 °C

2-26 **2-27** **2-28**

a: $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe$
b: $R^1 = nPr, R^2 = H, R^3 = OEt$
c: $R^1 = R^2 = H, R^3 = NMe_2$

a: $R^1 = R^2 = H, R^3 = OMe$ (100%)
b: $R^1 = nPr, R^2 = H, R^3 = OEt$ (69%)
c: $R^1 = R^2 = H, R^3 = NMe_2$ (100%)

Схема 2.6. Синтез октагидробензофуранов

производных индолизидина и хинолизидина, и де Мейере [10]. Группа последнего смогла получить энантиомерно чистые β-аминокислоты, используя протокол домино-присоединения по Михаэлю (схема 2.5).

Для сайт-селективной сборки стереоцентров и введения аминной функции были использованы хиральные азотсодержащие реагенты, такие как бензил(2-фенилэтил)амин (**2-19**) и триметилсилилированное производное RAMP **2-24**. Обработка диакрилатов **2-18**, **2-21** и **2-23** реагентами **2-19** и **2-24** соответственно привела к индивидуальным изомерам защищенных аминокислот **2-20**, **2-22** и **2-25** с хорошими выходами.

В качестве последнего примера такого рода обсудим последовательность сопряженных реакций присоединения, реализованную Икедой с сотр., в которой была использована несколько необычная михаэлевская система **2-26** (схема 2.6) [11]. Реакции 1-нитро-1-циклогексена (**2-26**) с 4-гидроксибутиноатами **2-27a–c** в присутствии KOBu-*t* как основания привели к *E*/*Z*-смесям замещенных октагидробензофуранов **2-28a–c** с выходами от хороших до прекрасных.

Домино-процессы присоединение по Михаэлю/альдольная реакция, несомненно, составляют самую большую группу домино-превращений[1]. Опубликованы их многочисленные синтетические применения – например, для синтеза природных соединений и иных биологически активных соединений. Эта процедура очень гибкая и позволяет использовать множество различных субстратов [12]. В этом процессе теоретически возможно создавать в одну стадию две новые связи C–C и три новых асимметрических центра. Примером является трехкомпонентная конденсация, проведенная группой Коллина.

Использование михаэлевского присоединения циклического енона **2-29b** к кетенацеталю **2-30** в присутствии каталитических количеств $SmI_2(THF)_2$ с последующими реакцией Мукайямы/альдольной реакцией **2-31** с добавляемым альдегидом **2-32** привело к диастереомерным аддуктам **2-33** и **2-34** с *dr* от 80:20 до 98:2 и выходами 70–77% (схема 2.7) [13]. Главным продуктом является *транс*-1,2-дизамещенный циклоалканон.

Эти результаты согласуются с другим трехкомпонентным М/А-доминопроцессом, описанным Сибасаки с сотр. [14]. В нем как катализатор был

[1] Далее в этой главе для краткости такие процессы обозначаются как М/А-доминопроцессы.

10 мол.% $SmI_2(THF)_2$, CH_2Cl_2, к.т.

2-29a: n = 2
2-29b: n = 1
2-30
2-31

RCHO 2-32a–c, CH_2Cl_2, –60 °C

2-33a–d
2-34a–d

Опыт	α, β-Непредельный кетон 2-29	Альдегид 2-32	T, °C	Главный продукт 2-33	2-33/2-34	Выход, %
1	a	PhCHO a	–60	a	98:2	70
2	b	PhCHO a	–30	b	80:20	77
3	b	b	–60	c	95:5	72
4	b	c	–60	d	95:5	74

Схема 2.7. Домино-процесс присоединение по Михаэлю/реакция Мукайямы/альдольная реакция, катализируемый $SmI_2(THF)_2$

использован хиральный комплексный бис[(*S*)-бинафтоксид] алюминия и лития (ALB) (**2-37**). Такие гетеробиметаллические соединения проявляют основность Брёнстеда и кислотность Льюиса и могут катализировать альдольные реакции [15] и процессы присоединение по Михаэлю/альдольная реакция [14,16]. Взаимодействие циклопентенона **2-29b**, альдегида **2-35** и дибензил(метилмалоната) (**2-36**) при комнатной температуре в присутствии 5 мол.% **2-37** привело с выходом 84% к β-гидроксикетонам **2-38** в виде смеси диастереомеров. Последовательные мезилирование и элиминирование превратили **2-38** в **2-39** с *ee* 92%, перекристаллизация которого привела к энантиомерно чистому **2-39**. Последний был использован в синтезе 11-дезокси-$PGF_{1\alpha}$ (**2-40**) (схема 2.8). Переходные состояния **TS-2-41** и **TS-2-42** иллюстрируют полученный стереохимический результат (схема 2.9). Координация енона с алюминием не только активирует енон,

2-29b + 2-35 + 2-36 → (5 мол.% (*S*)-ALB (2-37), 4.5 мол.% NaO*t*Bu, MS 4 Å, THF, к.т., 84%) → 2-38 (6:1–17:1 смесь диастереомеров)

(*S*)-ALB (2-37)

2-38 → (MsCl, NEt$_3$, толуол, активированный Al$_2$O$_3$, 0 °C → к.т.; 87% (92% *ee*)) → 2-39 → (несколько стадий) → 11-дезокси-PGF$_{1\alpha}$ (2-40)

Схема 2.8. Синтез 11-дезокси-PGF$_{1\alpha}$ (**2-40**)

но и фиксирует его положение при присоединении по Михаэлю, как показано в **TS-2-41**. Важно, что последующая альдольная реакция **TS-2-42** протекает быстрее, чем протонирование енолята.

Более того, эта же методология была использована в синтезе энантиомерно чистого PGF$_{1\alpha}$ (**2-46**), включающем каталитическое кинетическое расщепление рацемического **2-43** при действии (*S*)-ALB (**2-37**) (схема 2.10) [14]. Взаимодействие **2-35**, **2-36** и **2-43** в присутствии **2-37** привело к **2-44** в виде смеси диастереомеров (12:1) с выходом 75% (относительно малоната **2-36**). Это превращение протекает с прекрасной энантиоселективностью; так, полученный из **2-44** енон **2-45** имеет *ee* 97%.

TS-2-41 → TS-2-42 → 2-38

NuNa = $^{\ominus}$C(CH$_3$)(CO$_2$Bn)$_2$ Na$^{\oplus}$

Схема 2.9. Предполагаемые переходные состояния в синтезе **2-38**

10 мол.% (*S*)-ALB (**2-37**)
9 мол.% NaO*t*Bu, MS 4Å
THF, к.т.
75% (считая на **2-36**)

(±)-**2-43** + **2-35** + **2-36** → **2-44** (смесь диастереомеров 12:1)

несколько стадий → **2-45** (97% *ee*)

несколько стадий → $PGF_{1\alpha}$ (**2-46**)

Схема 2.10. Превращение рацемического **2-43** в энантиомерно чистый **2-45** с использованием стратегии кинетического расщепления

Группа Феринга продемонстрировала, что моноацетали циклопентен-3,5-диона, такие как **2-47**, также могут быть успешно использованы как субстраты в асимметрическом трехкомпонентном М/А-домино-процессе с диалкилцинковыми реагентами **2-48** и ароматическими альдегидами **2-49** [17]. В присутствии 2 мол.% генерированного *in situ* энантиомерно чистого катализатора $Cu(OTf)_2$/фосфорамидит **2-54** образуются почти исключительно циклопентаноновые производные **2-51** с хорошими выходами и высокими величинами *ee* (схема 2.11).

Селективность альдольного присоединения может быть объяснена моделью Циммермана–Тракслера переходного состояния **TS-2-50,** имеющего самую низкую энергию и ведущего к *dr* > 95:5 для **2-51** и **2-52** [18]. Хиральный медный комплекс, ответственный за энантиоселективное 1,4-присоединение диалкилцинкового производного в первой анионной реакции, по-видимому, никак не влияет на альдольное присоединение. Для облегчения определения *ee* продуктов М/А-домино-процесса и для демонстрации того, что **2-51** и **2-52** являются 1'-эпимерами, смеси этих двух соединений были окислены до соответствующих дикетонов **2-53**.

Этот метод был использован для короткого асимметрического синтеза метилового эфира (–)-простагландина E_1 (PGE_1) (**2-58**) из **2-47**, **2-55** и **2-56** (схема 2.12) [17]. Домино-реакция привела с выходом 60% к **2-57** в виде смеси двух диастереомеров с приемлемой стереоселективностью (*транс-трео*: *транс-эритро* 83:17). Дальнейшие превращения привели в семь стадий к **2-58** с общим выходом 7% и *ee* 94%.

С использованием М/А-домино-процесса была синтезирована и другая группа природных соединений, биологически активные арилтетралиновые

2 мол.% $Cu(OTf)_2$
4 мол.% **2-54**
толуол, –45 °C

2-47 + ZnR_2 **2-48** + ArCHO **2-49** → [**TS-2-50**]# → **2-51**, **2-52**: 1'-(*S*) → PCC-окисление → **2-53**; **2-54**

Опыт	2-49	R	2-49	Ar	2-51	Выход, %	2-53	*ee*, %
1	**a**	Et	**a**	Ph	**a**	76	**a**	94
2	**b**	*n*Bu	**a**	Ph	**b**	69	**b**	94
3	**a**	Et	**b**	*p*BrC$_6$H$_4$	**c**	69	**c**	96
4	**b**	*n*Bu	**b**	*p*BrC$_6$H$_4$	**d**	64	**d**	97

Схема 2.11. Энантиоселективный синтез кетонов **2-51** и **2-53**

2-47 + **2-55** ($SiMe_2Ph$, OHC) + **2-56** ($(Zn \sim CO_2Me)_2$)

60%; 3 мол.% $Cu(OTf)_2$, 4 мол.% **2-54**, толуол, –45 °C

2-57 (смесь диастереомеров 83:17) → несколько стадий → метиловый эфир PGE_1 (**2-58**)

Схема 2.12. Синтез метилового эфира PGE_1

изоподофиллотоксон (**2-59**) пикроподофиллон (**2-60**) подофиллотоксин (**2-61**)

Схема 2.13. Лигнаны арилтетралинового ряда

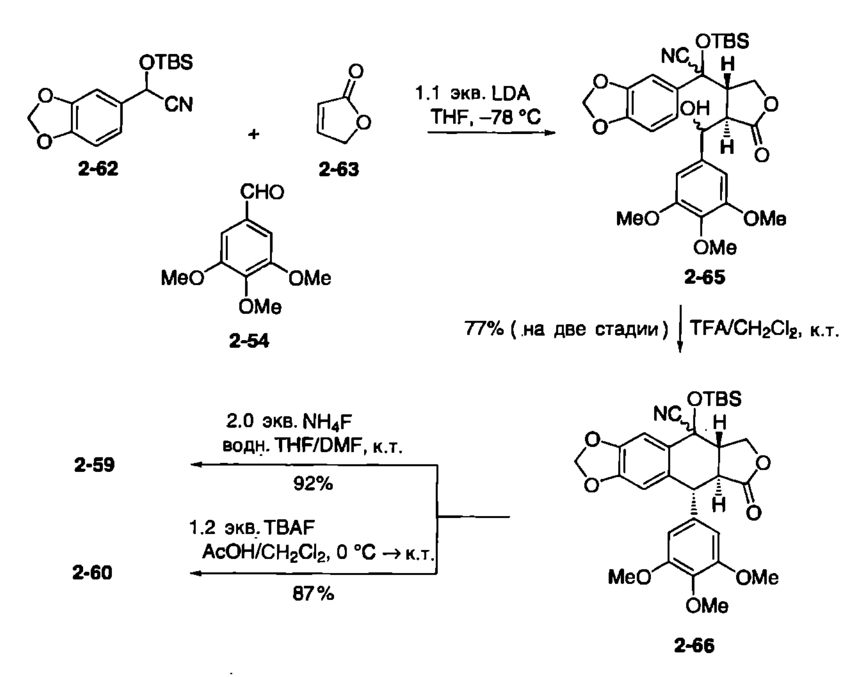


Схема 2.14. Синтез изоподофиллотоксона (**2-59**) и пикроподофиллона (**2-60**)

лигнаны, например изоподофиллотоксон (**2-59**), пикроподофиллон (**2-60**) и подофиллотоксин (**2-61**) (схема 2.13) [19].

Так, Пелтер и Вард [20], а также Охмизу и Ивасаки [21] независимо показали, что сопряженное присоединение эквивалента ацил-аниона к бутенолиду, сопровождаемое перехватом *in situ* образующегося енолята ароматическим альдегидом, может быть использовано для синтеза производных подофиллотоксина. Реакция TBS-защищенного циангидрина **2-62** с 2-бутенолидом (**2-63**) и 3,4,5-триметоксибензальдегидом (**2-64**) в присутствии LDA дает соединение **2-65**, которое при обработке TFA в CH_2Cl_2 приводит к **2-66** с выходом 77% на две стадии (схема 2.14) [21]. В завершение требуемый продукт **2-59**

Опыт	Тиол 2-67	Ar	Имин 2-68	Продукт 2-69/2-70	Соотношение	Выход, %
1	a	*p*MePh	a	a	16:1	92
2	a	*p*ClPh	b	b	17:1	92
3	a	*p*MeOPh	c	c	9:1	83
4	a	2-фурил	d	d	23:1	82
5	b	Ph	e	e	4:1	96

Схема 2.15. Трехкомпонентная конденсация тиолята **2-67**, циклогексенона (**2-29a**) и иминов **2-68**

был получен с выходом 92% вскрытием кетогруппы действием раствора NH_4F в слегка влажном THF/DMF (10:1). Интересно, что при обработке соединения **2-66** раствором TBAF в CH_2Cl_2/AcOH был получен изомеризованный диастереомерный продукт **2-60**.

Имеется несколько примеров, в которых вместо альдегида для перехвата первоначально образующегося енолята во второй анионной стадии используется иминный акцептор. Группа Коллина использовала реакцию силилацеталя кетена и циклического α,β-непредельного кетона с иодидом лантанида в качестве медиатора, сопровождаемую присоединением глиоксильного или ароматического имина, для получения 2,3-дизамещенных циклопентанонов и циклогексанонов с аминной группой в боковой цепи [22]. Другой вариант был опубликован Хоу с сотр. [23]. В трехкомпонентной реакции циклогексенон (**2-29a**), тиолы **2-67** как неуглеродные михаэлевские доноры и различные N-тозилимины **2-68** как акцепторы привели к образованию β-аминокетонов **2-69** и **2-70**, причем в ряде случаев с замечательной диастереоселективностью (схема 2.15).

M/A-Домино процессы, инициированные присоединением галогенида к енону или еналю, привлекли к себе большое внимание. Их продукты являются ценными синтетическими блоками, поскольку они могут быть легко превращены в различные более сложные альдоли последующими S_N2-реакциями с нуклеофилами или обменом галогенида на металл. Как пример, α-галогеналкил-β-гидроксикетоны **2-76** были получены с очень высокими выходами и селективностями реакцией енонов **2-71** с *н*-Bu_4NX в присутствии альдегида **2-74** и $TiCl_4$, как описано группой Синокубо и Осимо (схема 2.16) [24].

Селективное образование *син*-изомеров может быть правдоподобно объяснено образованием (*Z*)-енолятов **2-73** через интермедиат **2-72** на стадии

Опыт	2-71	R^1	2-74	R^2	X	Продукт 2-76	син/анти	Выход, %
1	a	Me	a	Ph	Cl	a	>99:1	61
2	a	Me	b	oNO$_2$C$_6$H$_4$	Cl	b	>99:1	90
3	a	Me	a	Ph	Br	c	>99:1	90
4	b	Ph	c	nHex	Br	d	>99:1	66
5	b	Ph	d	nBu	I	e	>99:1	73
6	c	Me	c	nHex	I	f	>99:1	80

Схема 2.16. Межмолекулярный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция, инициированный присоединением галогенида к енону

присоединения и шестичленным переходным состоянием **2-75** в последующей альдольной реакции.

Дальнейшие исследования в этой области выявили, что описанная выше домино-последовательность может быть осуществлена также внутримолекулярно для получения 2-ацил-3-галогенциклоалканолов **2-78** из альдегидов **2-77** (схема 2.17) [24e].

Энантиомерно чистые соединения типа **2-78** могут быть легко получены, как показано группой Ли и Хедли, с помощью сопряженного присоединения нуклеофилов к α,β-ненасыщенным соединениям **2-79** в присутствии хирального вспомогательного соединения Эванса с последующим перехватом полученных енолятов альдегидами **2-81** с образованием продуктов **2-83** с высоким выходом и прекрасной селективностью (схема 2.18) [25]. Предложенный механизм, основанный на первоначальном образовании (*Z*)-енолята **2-80** и открытом переходном состоянии **2-82**, объясняет наблюдаемую высокую *анти*-диастереоселективность.

Инициированный галогенидом М/А-домино-процесс может быть осуществлен также с ацетиленовыми кетонами типа **2-84** и альдегидами **2-85** с применением $TiCl_4$, $TiBr_4$, $TiCl_4/(n\text{-}Bu)_4NI$, Et_2AlI, MgI_2 или TMSI как источников галогенов и образованием β-галогенированных аддуктов Бейлиса–Хиллмана типа **2-86**, как описано Ли (схема 2.19) [26].

2-77 $\xrightarrow{TiCl_4/nBu_4NI,\ CH_2Cl_2,\ 0\ °C}$ 2-78

Опыт	2-77	Продукт 2-78	dr	Выход, %
1			>99 : 1	85
2			>99 : 1	33
3			>99 : 1	70

Схема 2.17. Внутримолекулярный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция, инициированный присоединением галогенида к енону

Эти соединения интересны, например, для реакций Pd-катализируемого сочетания. Как правило, использование TiCl, $TiBr_4$, а также $TiCl_4$/(*n*-Bu)$_4$NI приводит к (*E*)-β-галогенаддуктам Бейлиса–Хиллмана в качестве главных продуктов. Напротив, с MgI_2, Et_2AlI или TMSI образуются предпочтительно соответствующие (*Z*)-винильные изомеры. В недавней статье Паре с сотр. [27] продемонстрировали это (см. схему 2.19) синтезом α-замещенных-β-иодвинилкетонов **2-86** (*Z*)-конфигурации. Иодид магния в CH_2Cl_2 является предпочтительным источником галогенид-иона.

Необычный двухкомпонентный М/А-домино-процесс был описан Томиокой с сотр. В этом процессе начальной стадией является образование α-литиированного оксида винилфосфина [28] или винилфосфата [29].

Как показано на схеме 2.20, селективное литиирование субстрата **2-87** обработкой LDA в ТГФ при –78 °С запускает процесс внутримолекулярное присоединение по Михаэлю/межмолекулярная альдольная реакция с бензальдегидом, приводя к смеси диастереомеров **2-90** и **2-91**. Последний затем превращали в соединение **2-92**, которое было использовано как хиральный лиганд в реакции Pd-катализируемого асимметрического аллильного замещения [29].

Кроме этого уникального описанного выше процесса, имеются многочисленные примеры внутри- и межмолекулярных М/А-домино-процессов, в которых эта последовательность была инициирована присоединением металлоорганического соединения к еноновой группировке. Группа Камимуры [30] синтезировала несколько от пяти- до семичленных

Опыт	Субстрат 2-82	Ar	Продукт 2-83	*de*, %	Выход, %
1	a	Ph	a	>95	91
2	b	2-нафтил	b	>95	80
3	c	*p*MeC$_6$H$_4$	c	>95	85
4	d	*m*, *p*(Me)$_2$C$_6$H$_4$	d	>95	93
5	e	*p*PhC$_6$H$_4$	e	>95	91
6	f	*p*MeOC$_6$H$_4$	f	>95	82
7	g	*p*ClC$_6$H$_4$	g	>95	89
8	h	*p*CF$_3$C$_6$H$_4$	h	>95	84

Схема 2.18. Диастереоселективный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция с AlEt$_2$I в роли медиатора

тио- и гидроксифункционализированных карбоциклов; Томиока с сотр. [31] использовали эту методологию в полном синтезе карбонуклеозида (–)-непланоцина А [32], природного соединения с ингибирующей активностью в отношении (*S*)-аденозилгомоцистеин-гидролазы [33]. Шнайдер с сотр. получили функционализированные энантиомерно чистые циклогексанолы типа **2-94** из соединений **2-93** и купратов с прекрасной селективностью (>95:5) (схема 2.21) [34]. Этот стереохимический результат можно объяснить переходными состояниями **2-95** и **2-96**.

Похожим образом присоединение амина к еноновой группировке может инициировать домино-процесс, ведущий к замещенным диаминоциклогексанам [34]. В этом превращении происходит альдольная реакция с имином. Наблюдаемая стереоселективность опять >95:5, а выход во всех случаях от 51 до 69%.

Схема 2.19. Синтез β-иодаддуктов реакции Бейлиса–Хиллмана с MgI_2 в качестве медиатора

Схема 2.20. Синтез замещенных циклопентенов и циклопентанов

Опыт	Субстрат 2-93	R^1	R^2	R^3	M	Продукт 2-94	Выход, %
1	**a**	H	Me	*n*Bu	$CuLiI/Me_2AlCl$	**a**	41
2	**b**	H	Ph	*n*Bu	$CuLiI/Me_2AlCl$	**b**	42
3	**c**	Me	Me	Et	$CuMgBr_2$	**c**	71
4	**c**	Me	Me	*n*Bu	$CuLiI/Me_2AlCl$	**d**	83
5	**c**	Me	Me	allyl	$CuMgBr_2$	**e**	81
6	**d**	Me	Ph	*n*Bu	$CuLiI/Me_2AlCl$	**f**	51

Схема 2.21. Домино-процессы присоединение по Михаэлю/альдольная реакция для 7-кето-2-енимидов **2-93**

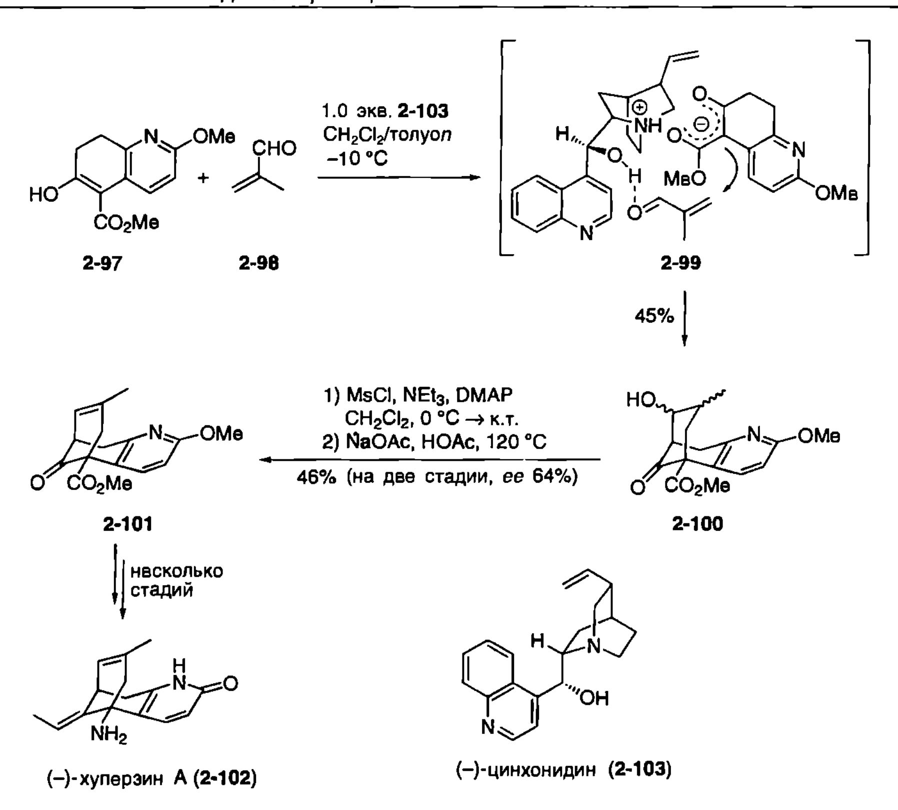


Схема 2.22. Энантиоселективный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция

Группа Терасимы [35] разработала асимметрический М/А-домино-процесс, используя цинхониновый алкалоид (−)-цинхонидин (**2-103**), для приготовления предшественника в синтезе природного соединения (−)-хуперзина А (**2-102**) [36] (схема 2.22).

Реакция β-кетоэфира **2-97** и акролеина **2-98** в присутствии стехиометрических количеств цинхонидина **2-103** привела к желаемому продукту **2-100** с 45%-ным выходом. Модель переходного состояния **2-99** может быть постулирована в предположении ион-парного механизма, ранее предложенного для подобных асимметрических превращений [37]. Из смеси диастереомеров **2-100** получили соединения **2-101** мезилированием и последующим элиминированием. Несмотря на умеренный *ee* 64% для **2-101**, было возможно получить оптически чистый продукт **2-101** перекристаллизацией из гексана.

Впечатляющую органокаталитическую асимметрическую двухкомпонентную М/А-домино-реакцию недавно опубликовал Йоргенсен с сотр. (схема 2.23) [38].

Воодушевленные катализируемым пролином аннелированием Робинсона, которое разработали Вихерт, Хайош и Парриш с сотр. [39], Йоргенсен

Опыт	2-104	Ar^1	R^1	Субстрат 2-105	Ar^2	R^2	Продукт 2-107	*dr*	*ee*, %	Выход, %
1	**a**	2-Np	H	**a**	Ph	Bn	**a**	>97:3	91	85
2	**b**	*o*NO_2Ph	H	**a**	Ph	Bn	**b**	>97:3	96	56
3	**c**	2-фурил	H	**a**	Ph	Bn	**c**	>97:3	85	40
4	**d**	Ph	Me	**a**	Ph	Bn	**d**	>97:3	96	61
5	**e**	Ph	H	**b**	*p*FPh	Me	**e**	>97:3	92	44

Схема 2.23. Домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция α,β-непредельных кетонов с β-кетоэфирами

с сотр. смогли конструировать циклогексаноны типа **2-107**, имеющие до четырех асимметрических центров, с прекрасной энантио- и диастереоселективностью из ненасыщенных кетонов **2-104** и ациклических β-кетоэфиров **2-105** в присутствии 10 мол.% полученного из фенилаланина имидазолидинового катализатора **2-106**. Конечные продукты могут быть легко превращены в циклогександиолы, а также в γ- и ε-лактоны.

Алкеноны были использованы Рао с сотр. [40] для приготовления производных циклогексана, которые, например, могут в одну стадию быть превращены в замещенные арены. Другая интересная последовательность межмолекулярное присоединение по Михаэлю/внутримолекулярная альдольная реакция описана группой Родригеса для конструирования высокозамещенных 2-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-онов [41]. Этот процесс может быть расширен до трех- и даже четырехстадийной домино-реакции [41a, 42, 43].

Крише и сотр. [44] разработали Rh-катализируемую асимметрическую M/A-домино-реакцию для синтеза замещенных циклопентанолов и циклогексанолов. В этом процессе три соседних асимметрических центра, включая четвертичный центр, образуются с прекрасной диастерео- и энантиоселективностью. Так, при использовании энантиомерно чистой каталитической системы Rh-BINAP и фенилбороновой кислоты субстраты **2-108** были превращены в соответствующие циклические продукты **2-109** с выходами 69 и 88% и с *ee* 94 и 95%, соответственно (схема 2.24).

Предложенный упрощенный механизм для сопряженного присоединения/альдольной циклизации, представленный на схеме 2.25, основан на детальном изучении механизма сопряженного Rh-катализируемого присоединения,

2.5 мол.% $[Rh(COD)Cl]_2$
7.5 мол.% (*R*)-BINAP
2.0 экв. $PhB(OH)_2$, 5.0 экв. H_2O
10 мол.% KOH, диоксан 95 °C

2-108a: n = 1
2-108b: n = 2

2-109a: 88% (94% *ee*)
2-109b: 69% (95% *ee*)

Схема 2.24. Катализируемый родием асимметрический домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция

L_nRh^ICl KOH L_nRh^IOH $PhB(OH)_2$ $B(OH)_3$ L_nRh^IPh **2-108** Rh^IL_n ORh^IL_n H_2O **2-109**

2-110 **2-111**

Схема 2.25. Предполагаемые каталитический цикл и стереохимическая модель

проведенного на родственном еноне [45]. Модель, объясняющая наблюдаемую относительную стереохимию, подразумевает образование промежуточного (*Z*)-енолята и переходного состояния Циммермана–Тракслера (структуры **2-110** и **2-111** соответственно).

В более поздней публикации та же группа исследователей описала катализируемый $Cu(OTF)_2/P(OEt)_3$ двухкомпонентный М/А-домино-процесс, приводящий от субстратов **2-112** и $ZnEt_2$ к аннелированным циклопентанолам [46]. Авторы показали, что енолят, образующийся при 1,4-присоединении, может быть перехвачен не только присутствующей в молекуле кетонной

Схема 2.26. Домино-процесс присоединение по Михаэлю/электрофильный перехват, в котором медиатором служит медь

Схема 2.27. Эффективный синтез аннелированных циклобутанов

группировкой, но также сложноэфирной (конденсация Дикмана) или нитрильной. Таким образом, как показано на схеме 2.26, возможно широкое разнообразие продуктов. Из исходного кетона **2-112** через енолят **2-113** могут быть получены соединения типов **2-114**, **2-115** и **2-116**.

В описанных выше превращениях по крайней мере одна стадия была межмолекулярным процессом. Однако имеются также примеры, когда все необходимые

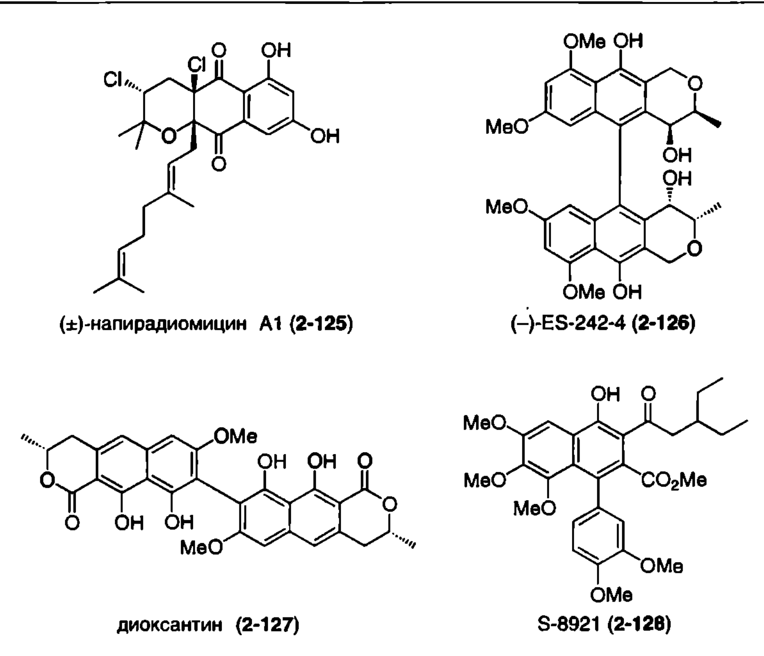


Схема 2.28. Соединения с нафтохиноновым или нафталиновым центральным фрагментом

функциональные группы присутствуют в исходном соединении (например, **2-117**, **2-119**, **2-121** и **2-123**) [47]. Эти субстраты могут быть превращены в полициклические аннелированные циклобутаны **2-118**, **2-120**, **2-122** и **2-124** при использовании основания и силилирующего агента (схема 2.27) [48]. Эта процедура представляет большой интерес, потому что в природе существует большое количество биологически активных соединений, имеющих в структуре циклобутановый фрагмент, например эндиандровые кислоты [49], тригидроксидеципиадиены [50], италицен [51], линтенон [52] и филифолон [53]. Фукумото с сотр. сообщили, что этот домино-процесс может быть проведен в двух разных вариантах: или с TBSOTf в присутствии Et_3N [48d], или с TMSI в присутствии $(TMS)_2NH$ [48c].

Как уже указывалось, домино-процессы присоединение по Михаэлю/конденсация Дикмана являются особо полезной синтетической процедурой для быстрого и эффективного построения сложных органических молекул[1]. Это особенно верно для синтеза соединений, содержащих высокофункционализированный нафтохиноновый или нафталиновый фрагмент в качестве центрального элемента структуры, как в напирадиомицине A1 (**2-125**) [54], биоксантрацене (–)-ES-242-4 (**2-126**) [55], диоксантине (**2-127**) [56] и биологически активном соединении S-8921 (**2-128**) [57] (схема 2.28).

[1] Далее в этой главе такие процессы для краткости обозначаются как М/Д-домино-процессы.

(1) ... + ... (OMOM, OMOM, PhO_2S) — 1) LiO*t*Bu, THF, –78 °C → к.т.; 2) MnO_2, $CHCl_3$, к.т.; 64% на две стадии → (OMOM, OMOM)

несколько стадий

(±)-напирадиомицин A1 (**2-125**)

(2) (OMe, CO_2Me, MeO) + (OMOM) — LDA, THF, –78 °C → 0 °C; 55% → (OMe, OH, MeO, H, OMOM)

несколько стадий

(–)-ES-242-4 (**2-126**)

(3) (BOMO, CO_2Me, MeO) + (MeO) — LDA, THF, –78 °C; 27% → (BOMO, OH, MeO)

44% — Pd/C, H_2-атм, EtOH/MeOH

семи-диоксантин (*semi*-**2-127**)

(4) (MeO, MeO, MeO, OMe, OMe) + (MeO_2C) — a); 68% → (OH, MeO, MeO, MeO, HO, CO_2Me, OMe, OMe)

a) LiHMDS, THF/DMF, –78 °C → 0 °C

91% — MsOH, MeCN

S-8921 (**2-128**)

Схема 2.29. Домино-последовательность присоединение по Михаэлю/конденсация Дикмана, ведущая к предшественникам природных соединений

1) NaCN, DMSO, к.т.
2) NaH, TIPSCl, DMF, к.т.
68% (на две стадии)

2-129 → 2-130

52% CoCl2, NaBH4 MeOH/THF, 50 °C

2-131

(±)-лактонамицин (2-132)

Схема 2.30. Синтез циклической системы ABCD (+)-лактонамицина (**2-132**)

Синтез этих соединений с использованием М/Д-домино-процесса разработали Тацута [58], Мюллер [59] и Мори [60]. Реакции представлены на схеме 2.29.

Родственный М/Д-домино-процесс был использован Бехаром с сотр. [61] для создания циклической системы ABCD лактонамицина (**2-132**) [62].

Реакция нафталина **2-129** с NaCN с последующей обработкой NaH и TIPSCl привела к антрацену **2-130** с выходом 68% (схема 2.30). Желаемый лактам **2-131** был затем получен восстановлением цианогруппы и замыканием цикла действием $CoCl_2/NaBH_4$. Интересно, что эта процедура была также использована для формального полного синтеза тетраценомицина [63].

Грот и сотр. [64] использовали М/Д-домино-процесс для синтеза шокола (**2-137**) [65] из диэфира **2-133.** 1,4-Присоединение виниллитиевого соединения **2-134** в присутствии CuCN привело к еноляту **2-135** как промежуточному соединению, которое было перехвачено во внутримолекулярной конденсации Дикмана, что дало продукт **2-136** (схема 2.31). Этот домино-процесс высокоселективен и приводит только к *транс*-1,2-дизамещенным циклопентанонам (*dr* > 95:5 согласно ГЖХ) [66].

Даже полностью замещенные ароматические соединения могут быть приготовлены с использованием М/Д-домино-стратегии. Как сообщили Коваррубиас-Сунига и сотр. (схема 2.32) [67], реакция аниона 1-аллил-1,3-ацетондикарбоксилата (**2-138**) и иналя **2-139** дает промежуточное соединение **2-140**, которое приводит к резорцину **2-142** через циклический анион **2-141** благодаря спонтанной ароматизации последнего в кислотных условиях с общим выходом 32%. Резорцин **2-142** был превращен в микофенольную кислоту (**2-143**) посредством нескольких дополнительных стадий [68].

Схема 2.31. Домино-процесс присоединение по Михаэлю/конденсация Дикмана

Схема 2.32. Синтез микофенольной кислоты (**2-143**)

5.0 экв. CuI, 10.0 экв. MeLi
Me_2S/Et_2O (1:1), к.т.
68%

2-144

2-145

1) 2.0 экв. NaH
THF, к.т.
2) 10.0 экв. MeI
к.т.
64%

тридахиагидропирон (2-147)

2-146

Схема 2.33. Образование высокозамещенных хиральных циклогексеноновых производных с использованием домино процесса сопряженное присоединение/конденсация Дикмана

Тридахиагидропирон принадлежит к семейству морских полипропионатов [69]. Работы по его полному синтезу недавно привели к ревизии структуры с предложением новой, **2-147** [70]. Конструирование высокозамещенного циклогексенонового фрагмента **2-146**, который может быть встроен в молекулу этого природного соединения [71], описано Перкинсом и сотр. (схема 2.33) [70,72]. Сопряженное присоединение/циклизация Дикмана с использованием купратного реактива как михаэлевского донора дали энантиомерно чистый кетон **2-145** с выходом 68%. Последующие метилирование β-кетоэфирной группировки в кетоне **2-145** и элиминирование привели к желаемому циклогексенону **2-146**.

Недавно группа Козиковского сообщила, что 2-замещенный аналог L-глутамата, (2*R*)-α-(гидроксиметил)глутамат (HMG) (**2-151**), может быть использован как потенциально биологически активное соединение [73]. Поскольку синтез такой маленькой молекулы должен быть быстрым и практичным для получения в мультиграммовых количествах, была использована показанная на схеме 2.34 М/Д-домино-стратегия [73]. Обработка полученного из D-серина (**2-148**) оксазолидина **2-149** с помощью LDA с последующим присоединением акрилата дала бициклическое соединение **2-150** в виде единственного стереоизомера с выходом 62% после перекристаллизации. В завершение гидролиз продукта **2-150** действием 6 М HCl привел к желаемому производному HMG (**2-151**) с выходом 90%.

Еноляты, образующиеся при присоединении по Михаэлю, могут быть также перехвачены в реакциях S_N-типа. Применения этого подхода могут быть найдены почти в любом значительном разделе органической химии. К ним относятся эффективное конструирование 2-замещенных

H₂N, CO₂H, OH; D-серин (2-148) → 2-149 (tBu, O, NCO₂Me, CO₂Me); LDA, THF, –78 °C, CO₂Et; 62% → 2-150 (tBu, O, N, CO₂Et, CO₂Me); 6 N HCl, кипяч., 90% → 2-151 (OH, H₂N, HO₂C, HO₂C)

Схема 2.34. Синтез (2*R*)-α-(гидроксиметил)глутамата (2-151)

2-152 (Boc₂N, HN, Cl, O) → NaH, DMF, 0 °C, 86% → 2-163 (Boc₂N, N, H, O) → несколько стадий → (+)-аспидоспермидин (2-154)

Схема 2.35. Синтез (+)-аспидоспермидина (2-154)

3-ароилциклогексанонов и энантиомерно чистых β-аминокислот группой Эндерса [74], а также построение скелета 3-азабицикло[3.1.0]гексанов Брайшем с сотр. [75]. Ключевые промежуточные для синтеза таких природных соединений, как монамицин D_1 [76] и лигнановые субструктуры, были приготовлены группами Хейла [77], Мекела [78], Пелтера и Варда [79] также по этой схеме как альтернативе М/А-домино-протоколу [20, 21]. Группы Марино [80] и Рубиралты [81] независимо разработали синтетические пути к биологически интересному аспидоспермовому алкалоиду (+)-аспидоспермидину (**2-154**) [82]. Подход группы Марино представлен на схеме 2.35. Обработка субстрата **2-152** действием NaH при комнатной температуре привела

2-155

Et_2AlCN, THF, 0 °C

эпоксиды β:α = 2:1

2-156

несколько стадий

2-158

2-157a (58%)

2-157b (27%)

ацетализация действием

2-159

X =

ацеталь бициклоиллицинонового азарона (2-160)

Схема 2.36. Синтез бициклоиллицинонового альдегида (**2-158**) домино-процессом присоединение по Михаэлю/раскрытие эпоксида

к соединению **2-153** в виде единственного стереоизомера с выходом 86%. Четвертичный стереоцентр в субстрате **2-152** был сформирован лактонизацией кетена с использованием хирального винилсульфоксида [83].

Другие применения домино-последовательностей присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа в синтезе природных соединений можно найти в полном синтезе (+)-калкитоксина Уайта [84] и в исследованиях Данишевского, посвященных ацеталю бициклоиллицинонового азарона (**2-160**) (схема 2.36) [85]. Последнее соединение было выделено из экстрактов древесины *Illicium tashiroi* и обнаружило способность усиливать действие ацетилхолинтрансферазы, которая катализирует синтез ацетилхолина из его предшественника [86]. Поскольку одним из характеристичных симптомов болезни Альцгеймера является патологическое изменение холинэргических нейронов, что приводит к значительному понижению уровня ацетилхолина,

R = OH: цефадроксил (2-161)
R = O: цефалексин (2-162)

цефиксим (2-163)

Схема 2.37. Новые цефалоспориновые антибиотики

$(CH_2{=}CHCH_2)_2CuMgBr$, THF, –100 °C

2-164

2-165

75%

несколько стадий

2-166

цефзил (2-167)

Схема 2.38. Синтез цефзила (2-167)

соединение **2-160** могло бы послужить средством для помощи при этом нарушении [87]. С намерением построить бициклическую структуру соединения **2-160** хроматографически неразделимую смесь (2:1) эпоксидов **2-155** обработали Et_2AlCN в ТГФ при 0 °С с образованием енолята **2-156** региоселективным 1,4-присоединением цианида, который после этого атаковал эпоксидный фрагмент. После разделения были получены продукты **2-157a** и **2-157b** с выходами 58% и 27% соответственно. Всего за две дополнительные стадии был получен альдегид **2-158**, но его не удалось превратить в желаемый ацеталь **2-160** действием катехина **2-159**.

β-Лактамный антибиотик цефалоспорин является одним из наиболее важных лекарственных средств для борьбы с бактериальными инфекциями. Недавно было выделено несколько новых соединений, таких как цефадроксил (**2-161**), цефалексин (**2-162**), цефиксим (**2-163**) и цефзил (**2-167**), которые имеют у атома С-3 алкильный или алкенильный заместитель вместо ацетоксиметильной группы (схемы 2.37 и 2.38) [88].

Кант и сотр. [89] синтезировали цефзил (**2-167**) присоединением купрата Нормана к аллену **2-164**, легко доступному из дешевых пенициллинов, с образованием промежуточного соединения **2-165**. Последнее циклизовалось

Схема 2.39. Синтез аналогов цефалоспорина

в предшественник цефзила **2-166** реакцией S_N'-типа (схема 2.38). Превращение соединения **2-166** в продукт **2-167** было уже известно [90].

Разработанный для построения структуры **2-166** метод имеет широкую сферу применения. Схема 2.39 демонстрирует набор различных С-3-замещенных цефалоспоринов, полученных из аллена **2-164** с выходами от 68% до 95%.

Другая домино-последовательность присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа была разработана группой де Мейере. Было найдено, что в присутствии основания обработка 2-хлор-2-циклопропилиденацетатов **2-168** карбоксамидами **2-169** в MeCN приводит к образованию 4-спироциклопропан-аннелированных оксазолин-5-карбоксилатов **2-172** (схема 2.40) [91]. Как промежуточные соединения могут предполагаться карбанионы **2-170** и **2-171**.

Аналогичным образом для получения тиазолин-4-карбоксилатов могут быть использованы тиокарбоксамиды [92].

Здесь имеет смысл упомянуть, что спироциклопропилзамещенные оксазолин-5-карбоксилаты **2-172**, соответствующие тиазолин-4-карбоксилаты, могут быть превращены в циклопропилзамещенные аминокислоты, которые могут служить как потенциальные ингибиторы ферментов [93] и интересные строительные блоки для пептидомиметиков [94].

Новый метод циклопропанирования, основанный на домино-последовательности 1,4-присоединение/реакция S_N-типа, был недавно описан Флорио и сотр. [95]. Диастереоселективная реакция Михаэля литиированных

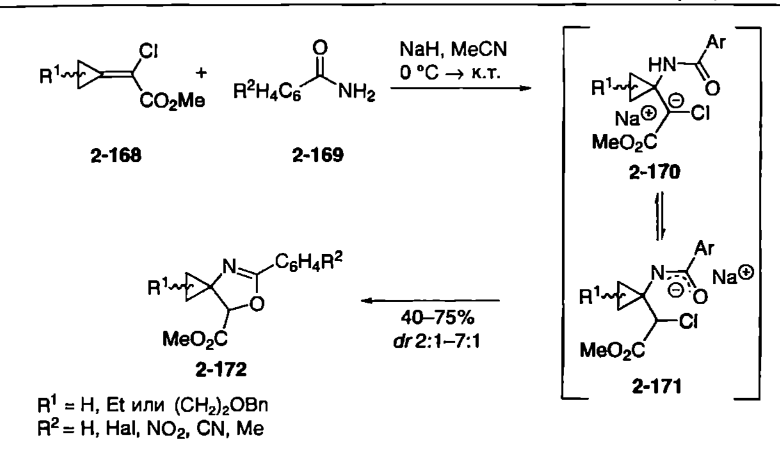


Схема 2.40. Синтез оксазолинкарбоксилатов

1.2 экв. sBuLi
3.0 экв. TMEDA
THF, −98 °C

2-173 → 2-174

0.9 экв. 2-175
−98 °C → к.т.

2-176 → 2-177

3 экв. PyNO
THF, к.т.
или гексан,
воздух, солнечный свет

2-178

a (88%)
b (82%)
c (84%)

a: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Ph$ (73%)
b: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = p\text{MeOC}_6H_4$ (78%)
c: $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R^3 = p\text{MeOC}_6H_4$ (70%)

Схема 2.41. Получение циклопропанкарбоксилатов

арилоксиранов **2-174**, полученных из оксиранов **2-173**, с α,β-ненасыщенным карбеновым комплексом Фишера **2-175** сопровождается нуклеофильным раскрытием кольца эпоксидной группировки, приводя к замещенным циклопропановым комплексам карбенов **2-177** (схема 2.41). Последующая обработка N-оксидом пиридина в ТГФ при комнатной температуре или окисление воздухом в гексане под действием солнечного света дает соответствующие циклопропанкарбоксилаты **2-178**.

Нужно отметить, что существует несколько домино-процессов, в которых стадии присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа поменялись местами. Например, бицикло[3.3.1]нонановые циклические системы, используемые как синтоны для построения молекул различных природных соединений [96],

Схема 2.42. Путь к гомоэритриновым алкалоидам

были синтезированы Срикришна и сотр. с использованием домино-процесса S_N-реакция/присоединение по Михаэлю [97]. Этот тип домино-реакций был также использован группой Бунса в синтезе N-защищенных пирролидинов и пиперидинов с функционализированными боковыми цепями при С-2 [98]. Для домино-процесса алкилирование/спироаннелирование с получением гомоэритриновых алкалоидов **2-177** [99] Демайоль, д'Анжело и сотр. обрабатывали 2-тетралоны **2-179** иодпроизводным **2-180** в присутствии Cs_2CO_3 как основания (схема 2.42) [100].

Полученные спирокетоэфиры **2-181** могут быть превращены в соединения **2-183** с использованием среди прочих превращений внутримолекулярной перегруппировки Шмидта [101] азидокетонов **2-182**.

Кроме домино-процессов присоединение по Михаэлю/S_N-реакция, используются также домино-последовательности присоединение по Михаэлю/присоединение по Кнёвенагелю. Так, Обрехт, Филиппон и Сантеусанио использовали этот тип процесса для синтеза высокозамещенных тиофенов [102] и пирролов [103]. Маринелли и коллеги описали синтез различных 2,4-дизамещенных хинолинов [104] и [1,8]нафтиридинов [105] с помощью домино-процесса присоединение по Михаэлю/циклизация имина. Родственные ди- и тетрагидрохинолины были приготовлены домино-процессом присоединение по Михаэлю/альдольная конденсация, как описано группой Хамады [106]. Свежий пример домино-процесса присоединение по Михаэлю/альдольная конденсация описан Брезе и сотр. [107]; с его помощью замещенные тетрагидроксантены **2-186** были приготовлены из салициловых альдегидов **2-184** и циклоенонов **2-185** (схема 2.43).

Различные метилентетрагидрофураны стали доступны комбинацией Zn-промотируемого присоединения по Михаэлю и циклизации при использовании алкилиденмалонатов и пропаргилового спирта в качестве субстратов, как сообщили Накамура и сотр. [108]. Тетразамещенные

основание, диоксан/H2O, к.т.

2-184 2-185 2-186

7 примеров: 23–83%

Схема 2.43. Домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная конденсация

InCl$_3$ 150–160 °C без растворителя

2-187 2-188 2-189

R^1 = H, *p*Cl, *p*Me
R^2 = Ph или Me
R^3 = OEt или Me

6 примеров: 55–80%

Схема 2.44. Промотируемый InCl$_3$ синтез различных тетразамещенных пиридинов

a) 53% несколько стадий

2-190 2-191 цилиндрамид (2-192)

a) TMS—≡—, *t*BuLi, TMEDA, THF, –40 °C, 1 ч, CuI, TMSCl, THF, –78 °C, 2-190, 2 ч, затем BF$_3$•OEt$_2$, HC(OMe)$_3$, CH$_2$Cl$_2$, –20 °C, 1 ч.

Схема 2.45. Синтез цилиндрамида (2-192)

пиридины типа **2-189** были получены проведенным без растворителей InCl$_3$-промотируемым домино-процессом из оксимов **2-187** и дикетонов **2-188** (схема 2.44) [109]. Хотя точная роль индия в этой реакции не была выяснена, он необходим, как сообщили Праджапати и сотр.

Лашат и сотр. описали интересный домино-процесс присоединение по Михаэлю/электрофильный перехват, ведущий к единственному диастереомеру **2-191** с выходом 53%, который был далее превращен в энантиомерно чистый цилиндрамид (**2-192**) (схема 2.45) [110]. В этом процессе субстрат **2-190** реагировал с TMS-защищенным пропинилкупратом и затем с ортоформиатом и BF$_3$·OEt$_2$.

толуол, 90–100 °C
удаление H_2O
азеотропной отгонкой

2-193 2-194 2-195

89%

изомеры + ксилокеталь D (2-196)

Схема 2.46. Синтез ксилокеталя D (**2-196**)

$ClO_4^{\ominus}$ KO*t*Bu, THF, к.т.

2-197 2-198

кипяч.

2-199a 2-199b 2-199c 2-199d

2-200a 2-200b 2-200c 2-200a

8 примеров: выход 41–73%

Схема 2.47. Синтез циклогептеновых производных **2-200**

Электронно-обогащенные ароматические системы могут эффективно служить донорами Михаэля, как недавно показала группа Крона (схема 2.46) [111]. Например, взаимодействие енона **2-193** с производным резорцина **2-194** в домино-процессе присоединение по Михаэлю/ацетализация привело к различным встречающимся в природе ксилокеталям типа **2-196** с превосходным выходом.

Необычная комбинация, а именно присоединение по Михаэлю и реакция Симмонса–Смита, была разработана группой Алексакиса [112]. С использованием их протокола можно легко получить 3/5- и 3/6-аннелированные

Опыт	Субстрат 2-201	R	2-203:2-204	Общий выход, %
1	a	Ph	94:6	61
2	b	Me	73:27	55
3	c	*i*Pr	65:35	81
4	d	*n*Pent	60:40	46

Схема 2.48. Результаты домино-процесса присоединение по Михаэлю/реакция Виттига с участием хирального вспомогательного реагента

системы, которые могут быть полезны как предшественники для полных синтезов (–)-(*S*,*S*)-клавукерина А и (+)-(*R*,*S*)-изоклавукерина. Оба последних соединения были выделены из *Clavularia koellikeri* [113].

Различные замещенные дифенилфосфиноксидом семичленные циклы **2-200**, включая гидроазулены, были синтезированы Фудзимото с сотр. присоединением по Михаэлю илида **2-198**, полученного из катиона **2-197**, к ненасыщенным карбонильным соединениям **2-199** с последующей реакцией Виттига (схема 2.47) [114].

Эта процедура может быть проведена также в версии с контролем хиральности (схема 2.48) [114d]. Реакция энантиомерно чистых 8-фенилментиловых α,β-ненасыщенных сложных эфиров **2-201** с катионом **2-197** дала соответствующие ментилциклогептениловые эфиры, которые при расщеплении соляной кислотой привели к производным циклогептанона. Ацетализация последних хиральным 2,3-бутандиолом привела к ацеталям **2-203** и **2-204**. Выходы колебались в интервале от 46 до 81%; однако диастереоселективность была хорошей только для реакции с циннаматом **2-201a** в качестве субстрата.

Другие полезные строительные блоки, а именно функционализированные хроманы [115], доступны в процессе, комбинирующем присоединение по Михаэлю и циклизацию Фриделя–Крафтса и введенном группой Рутье и Йоргенсена (схема 2.49) [116]. Интересными хроманами являются природный антиоксидант α-токоферол **2-205** [117] и соединение **2-206**, которое ингибирует полилекарственный переносчик, уменьшающий накопление лекарств в резистентных клетках [118]. Другим важным хроманом является Ro 23-3544 (**2-207**), который не только антагонист и ингибитор биосинтеза

Схема 2.49. Некоторые биологически активные хроманы

Опыт	2-210: R	2-211: Ar	2-213	*ee*, %	Выход, %
1	OMe	Ph	a	73	67
2[a]	OMe	Ph	b	80	77
3[a]	OMe	*p*FC_6H_4	c	74	43
4[a]	OMe	*p*BrC_6H_4	d	66	45
5	NMe_2	*p*ClC_6H_4	e	<18	>95
6	NMe_2	Ph	f	18	>95

[a] Реакция была проведена в присутствии *p*-Me-N,N-диметиланилина.

Схема 2.50. Энантиоселективный синтез хроманов **2-213**

пептидолейкотриенов [119], но также относится к потенциальным средствам для лечения астмы; более того, сорбинилы (**2-208** и **2-209**) функционируют как ингибиторы альдозоредуктазы [120].

Для энантиоселективного синтеза хиральных хроманов, таких как **2-213**, домино-конденсацией фенолов **2-210** с β,γ-ненасыщенными α-кетоэфирами **2-211** (схема 2.50) предполагается катализ хиральной комплексной кислотой Льюиса, образующейся *in situ* из $Mg(OTf)_2$ и бисоксазолина **2-212**. Хроманы **2-213** были получены с прекрасной диастереоселективностью, но только с умеренной энантиоселективностью.

Более того, замена арильного заместителя на метильную группу привела к образованию смеси диастереомеров (4:1) с низкой энантиоселективностью. Примечательные результаты, касающиеся диастереоселективности и выхода,

Схема 2.51. Синтез (–)-флустрамина В (**2-219**)

были получены с фенолами, в которых метоксигруппа была заменена на диметиламинный заместитель (опыты 5 и 6). Так, соответствующие хроманы были получены как единственные диастереомеры с выходами >95%, но энантиоселективность была ниже 20%. Наиболее вероятно, что вследствие более электронодонорного характера диметиламинного заместителя (по сравнению с метоксигруппой) нуклеофил достаточно реакционноспособен для некаталитического, неселективного окса-присоединения по Михаэлю, приводящего к резкому падению энантиоселективности.

В недавно опубликованном сообщении группы Мак-Миллана [121] об энантиоселективном синтезе пирролоиндолиновых и фуроиндолиновых природных соединений, таких как (–)-флустрамин В (**2-219**) [122], энантиомерно чистые имидазолидиноны **2-215** были использованы как органические катализаторы для промотирования домино-последовательности присоединение по Михаэлю/циклизация (схема 2.51). Как субстраты были использованы замещенный триптамин **2-214** и α,β-ненасыщенные альдегиды. Реакция **2-214** и акролеина в присутствии имидазолидинона **2-215** приводит, по-видимому, к интермедиату **2-216**, который циклизуется с образованием пирролоиндольной структуры **2-217** с последующими гидролизом енаминной группировки и регенерацией имидазолидинонового катализатора. После восстановления альдегидной функции в соединении **2-217** действием $NaBH_4$ предшественник флустрамина **2-218** был выделен с очень хорошими *ee* 90% и выходом 78%.

Кроме представленных здесь домино-реакций, инициированных присоединением по Михаэлю, существует множество других анионных домино реакций. Многие из них используют преимущества первоначальной реакции S_N-типа

1) NaH, *n*BuLi
2) 2-221
3) H_2O, THF, $LiClO_4$, –35 °C, 10 ч, 20 °C, 8 ч

2-220 → 2-222

1) NaH
2) *n*BuLi

2-223 —(2-221, – NaBr)→ 2-224 → 2-225 —(H_2O)→ 2-222

Опыт	2-220	2-222	R^1	R^2	Z/E	~dr	Выход, %
1			H	OEt	>98:2	–	74
2			H	O*i*Pr	10:1	–	92
3			H	$O(CH_2)_2OMe$	>98:2	–	57
4			H	NEt_2	>98:2	–	96
5			H	*t*Bu	<2:98	–	70
6			Me	Me	4:3	–	72
7			Bu	OEt	>98:2	–	72
8			Et	OEt	>98:2	2:1	65
9			Аллил	OEt	>98:2	4:3	78
10			–	–	<2:98	–	71
11			H	OEt	–	4:1	72
12			Me	OMe	–	4:1	30
13			–	–	–	4:1	42
14			–	–	–	3:1	21

Схема 2.52. Реакции эпоксида **2-221** с дианионами 1,3-дикарбонильных соединений

(обсуждение см. выше). В дополнение к уже представленным превращениям S_N-реакция/присоединение по Михаэлю [97, 98, 100] Родригесом и сотр. была описана последовательность S_N-реакция/ретро-дикмановская конденсация, которая может быть использована для конструирования замещенных

Схема 2.53. Синтез γ-бутенолидов двукратным S_N'-процессом

циклогептанов и циклооктанов [123]. Различные домино-процессы из двух реакций S_N-типа были использованы для синтеза природных соединений Холтоном [124] и Такикавой [125], а также Барреро [126] и сотр.

Лангер с сотр. использовали взаимодействие дианионов β-кетоэфиров или 1,3-дикетонов **2-220** с эпибромгидрином (**2-221**) в домино-процессах S_N/S_N для получения функционализированных 2-алкилиден-5-гидроксиметилтетрагидрофуранов **2-222** (схема 2.52) [127].

Полагают, что этот процесс включает хемоселективную атаку дианиона **2-223** на бромметильную группу эпоксида **2-221** с последующей нуклеофильной атакой образующегося моноаниона **2-224** на эпоксидную группу и образованием интермедиата **2-225**. Для реакции решающим является использование двойной натрий-литиевой соли **2-223** дикарбонильного соединения **2-220**, указанной температуры, а также $LiClO_4$ как кислоты Льюиса. Эта реакция представляется весьма общей, поскольку разнообразные 1,3-дикарбонильные соединения могут быть превращены в соответствующие фураны.

Более того, домино-реакция из двух реакций S_N'-типа была опубликована Крише с сотр. для синтеза γ-бутенолидов **2-229** (схема 2.53) [128]. Обработка ацетатов Мориты–Бейлиса–Хиллмана **2-226** триметилсилилоксифураном (**2-227**) в присутствии трифенилфосфина в ТГФ при 0 °С привела к продуктам **2-229** с выходами до 94% и диастереоселективностью >95:5.

Замещенные 2,3-дигидро-1-бензоксепины **2-233** могут быть синтезированы из салициловых альдегидов **2-230** и трифенилхлорацетонилфосфорана (**2-231**) последовательностью реакций, которая начинается с S_N2-синтеза эфиров по Вильямсону и продолжается олефинированием по Виттигу (схема 2.54) [129]. Согласно сообщению Хуана и сотр. взаимодействие альдегидов **2-230** с NaOEt генерирует соответствующую натриевую соль, которая далее претерпевает О-алкилирование α-хлоркетоном **2-231**, давая интермедиант **2-232**. Внутримолекулярное замыкание цикла олефинированием по Виттигу затем приводит к продуктам **2-233**.

Этот процесс совместим с присутствием алкильных, метоксильных, третичных аминных и нитрогрупп в салициловом альдегиде. Однако выходы с нитро- и аминозамещенными салициловыми альдегидами довольно низки. Наилучшие результаты были получены с альдегидами, содержащими электронодонорные группы (опыты 4, 6 и 7). Очевидно, стерические эффекты также играют важную роль. Реакция 3-метилсалицилового альдегида вообще не дает желаемого бензоксепина (опыт 8).

Опыт	Альдегид 2-230	R[1]	R[2]	R[3]	Продукт 2-233	Выход, %
1	**a**	H	H	H	**a**	53
2	**b**	Br	H	H	**b**	63
3	**c**	NO_2	H	H	**c**	34
4	**d**	MeO	H	H	**d**	65
5	**e**	H	Et_2N	H	**e**	21
6	**f**	Me	H	H	**f**	72
7	**g**	I	MOMO	H	**g**	68
8	**h**	H	H	Me	**h**	–

Схема 2.54. Домино-последовательность S_N-реакция/олефинирование Виттига для салициловых альдегидов **2-230** и фосфорана **2-231**

Общий характер описанного выше домино-процесса S_N2-реакция/олефинирование Виттига подчеркивается его применением в полном синтезе (*Z*)-птерулиновой кислоты (**2-236**) [130], природного соединения, выделенного из культуральной жидкости вида *Pterula* sp 82168 (схема 2.55). Реакция соединений **2-234** и **2-231** привела к бензоксепину **2-235** с выходом 68%, последний был затем превращен в продукт **2-236** [129].

Другой привлекательный домино-подход начинается с альдольной реакции заранее приготовленных енольных простых эфиров и карбонильных

Схема 2.55. Синтез (*Z*)-птерулиновой кислоты (**2-236**)

2-237 + RCHO (2-238) → ($TiBr_4$, 2,6-DTBP, CH_2Cl_2, –78 °C) → 2-239

2,6-DTBP = *t*Bu, N, *t*Bu

Опыт	Альдегид **2-238**	Продукт **2-239**	*dr*	Выход, %
1	OHC–CH₂CH₂–Ph	Br, OH, Ph, O, H, H, Ph	1.1:1	80
2	*i*PrCHO	Br, OH, Ph, O, H, H	1.1:1	78
3	*c*HxCHO	Br, OH, Ph, O, H, H	1:1	82
4	*t*BuCHO	Br, OH, Ph, O, H, H	1.2:1	74
5	OHC–(CH₂)₃–OTPS	Br, OH, Ph, O, H, H, OTPS	1.2:1	70
6	PhCHO	Br, OH, Ph, O, H, H, Ph	1.3:1	53

Схема 2.56. Последовательность присоединений альдольная реакция/реакция Принса

соединений как первой стадии. Рихновский и сотр. нашли, что ненасыщенные енольные эфиры типа **2-237** реагируют с различными альдегидами **2-238** в присутствии $TiBr_4$. Этот процесс состоит в реакциях типа альдольной и Принса, приводит к 4-бромтетрагидропиранам **2-239** с хорошим выходом и позволяет создать две новые связи С–С, одно кольцо и три новых асимметрических центра (схема 2.56) [131]. В этой реакции образуется только два диастереомера из восьми возможных, при этом промежуточный карбокатион захватывает бромид-ион.

Аналогичным образом енольные эфиры **2-240**, содержащие группировку аллилсилана, также могут быть сконденсированы с различными альдегидами **2-238** (схема 2.57) [132]. В присутствии $BF_3{\cdot}OEt_2$ образуются продукты **2-241** с двойной *экзо*-связью и с выходом 72–98%.

Схема 2.57. Циклизация альдольная реакция/реакция Принса эфира **2-240** и альдегида, промотируемая $BF_3 \cdot OEt_2$

Этот подход был использован в полном синтезе макролида лейкаскандролида А (**2-245**) из исходных соединений **2-242** и **2-243** [133]. Их реакция привела с выходом 78% к соединению **2-244** в виде смеси 5.5:1 С-9-эпимеров (схема 2.58). Наблюдавшаяся необычно высокая стереоселективность в альдольной конденсации, очевидно, связана с наличием стереоцентра в β-положении альдегида **2-242**.

Комбинация альдольной реакции и элиминирования была использована группой Пандольфи для выхода к природному соединению прелунуларин [134], а домино-последовательность из двух альдольных реакций была разработана группой Веста для синтеза высокозамещенных триквинаценов [135]. Лангер и сотр. сообщили о катализируемой кислотой Льюиса последовательности альдольное присоединение Мукайямы/альдольная конденсация

Схема 2.58. Синтез лейкаскандролида А (**2-245**)

Схема 2.59. Домино-процесс альдольное присоединение/альдольная конденсация в синтезе тетразамещенных циклопент-2-ен-1-онов

1,3-бис(триметилсилилокси)-1,3-диена **2-246** с 1,2-дикетоном **2-247** с образованием высокозамещенного циклопент-2-ен-1-она **2-248** (схема 2.59) [136]. Самый высокий выход был получен при проведении реакции при –78 °C с последующим медленным разогревом до комнатной температуры. Успех этого протокола может быть объяснен предположением, что начальная атака диена **2-246** на 1,2-дикетон **2-247** происходит при низкой температуре, а стадия циклизации интермедиата **2-249** в **2-250** – только при повышенной температуре.

Обычной процедурой для образования связи C–C является альдольное присоединение енолятов производных карбоновых кислот к альдегидам с образованием анионов производных β-гидроксикарбоновых кислот. Если исходным служило активированное производное кислоты, может последовать образование β-лактона. Эта процедура была использована группой Тейлора [137] в первом синтезе скелета 1-оксо-2-окса-5-азаспиро[3.4]октана Шик и сотр. применили этот метод в построении ключевого промежуточного соединения для получения ингибиторов ферментов тетрагидролипстатинового и тетрагидроэстерастинового типов [138]. Ромо с сотр. использовали последовательность альдольное присоединение Мукайямы/лактонизация как прямой и краткий путь к β-лактонам типа **2-253**, исходя из различных альдегидов **2-251** и легкодоступных O,S-кетенацеталей **2-252** (схема 2.60) [139].

В зависимости от использованной кислоты Льюиса образуются *цис*- [139a] или *транс*-замещенные продукты [139b–d]. Если как промотор использовался $SnCl_4$ при –78 °C, получались почти исключительно 2,3-*цис*-β-лактоны, в то время как реакции, инициированные $ZnCl_2$ при комнатной температуре, привели к соответствующим *транс*-замещенным соединениям (схема 2.60).

RCHO + [силилкетен] → (кислота Льюиса, CH_2Cl_2, –78 °C или к.т.) → 2-253 (цис) и/или 2-253 (транс)

2-251 **2-252a**: SiR_3 = TES
2-252b: SiR_3 = TBS

Опыт	SiR_3	Кислота Льюиса	R	**2-253** *цис:транс*	Выход, %;
1	TES	$SnCl_4$	$Ph(CH_2)_2$	>19:1	62
2	TES	$SnCl_4$	$p NO_2Ph$	>19:1	66
3	TES	$SnCl_4$	*n*Hep	>19:1	64
4	TBS	$ZnCl_2$	$Ph(CH_2)_2$	1:37	57
5	TBS	$ZnCl_2$	*c*Hx	>1:19	16
6	TBS	$ZnCl_2$	*n*Hep	>1:19	42
7	TBS	$ZnCl_2$	$BnOCH_2$	>1:19	74

Схема 2.60. Синтез β-лактонов

Кроме того, энантиомерно чистые 2,3-*транс*-β-лактоны могут быть получены с хорошей индуцированной диастереоселективностью (1:5.3–1:22) из хиральных α- или β-замещенных альдегидов [139d].

Следует отметить, что подход альдольная реакция Мукайямы/лактонизация был применен в полных синтезах панклицина D (**2-258**) [139b,c] и окинонеллина B (**2-261**) (схема 2.61) [139d]. В синтезе панклицина **2-258** альдегид **2-254** и ацеталь кетена **2-255** были использованы для приготовления β-лактона **2-256** с высокой диастереоселективностью. Далее проводили этерификацию карбоновой кислотой **2-257**. Для синтеза окинонеллина **2-261** как субстраты использовали альдегид **2-259** и силилкетен **2-252b**, приведшие первоначально к β-лактону **2-260**.

Интересный домино-подход в виде двукратной альдольной реакции был опубликован группой Сибасаки [140], которая показала, что содержащие лантанид гетеробиметаллические асимметрические катализаторы способны промотировать домино-процесс с участием альдегида **2-262** и нитрометана (**2-263**), включающий меж- и внутримолекулярную нитроальдольную конденсацию (схема 2.62). Как лучший результат, обработка альдегида **2-262** 30 экв. нитрометана **2-263** в присутствии 5 мол.% (*R*)-PrLB (Pr = празеодим; L = литий; B = BINOL) в ТГФ при –40 °C и затем при комнатной температуре привела к продукту **2-266** с *ee* 79% и выходом 41% после кристаллизации из реакционной смеси. Перекристаллизация этого вещества дала диастереомер **2-267** с более высокой энантиомерной чистотой (*ee* 96%) с выходом 57%. Изучение механизма выявило, что при –40 °C через интермедиаты **2-264** и **2-265** вначале образуется **2-266**. Затем при комнатной температуре происходит постепенное превращение последнего в диастереомер **2-267**, термодинамически более стабильный продукт.

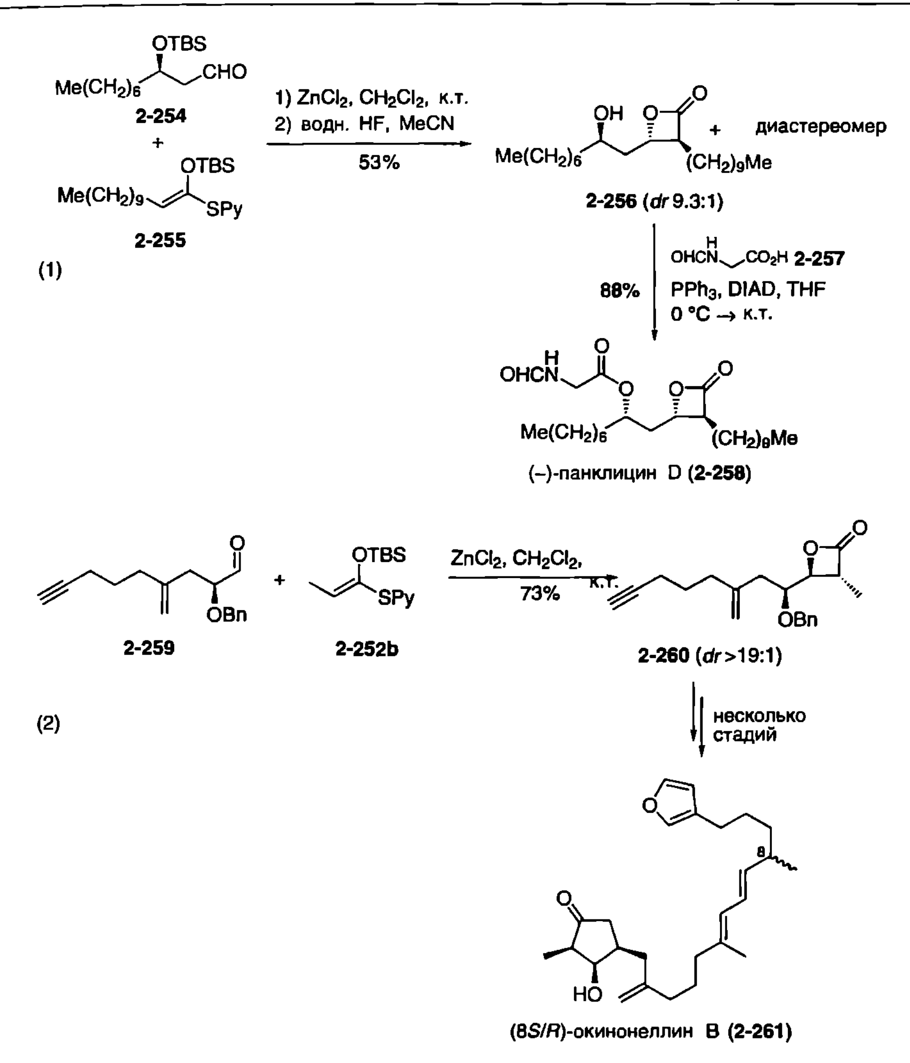


Схема 2.61. Синтез (–)-панклицина D (**2-258**) и окинонеллина B (**2-261**) с использованием домино-последовательности альдольная реакция Мукайямы/лактонизация

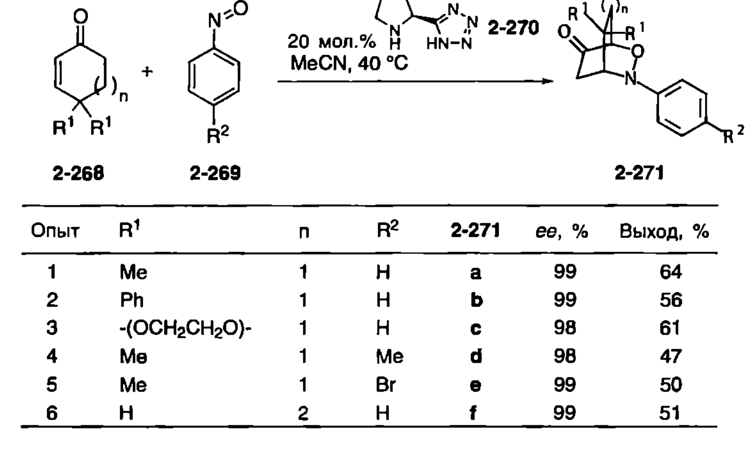
Группа Ямамото недавно опубликовала катализируемую хиральным амином высокоэнантиоселективную домино-последовательность нитрозо-альдольная реакция/присоединение по Михаэлю для реагентов **2-268** и **2-269** (схема 2.63) [141]. Как продукты были получены формальные аддукты Дильса–Альдера **2-271** с *ee* >98%, вероятно, вследствие селективной атаки енамина, временно образующегося из амина **2-270** и енона **2-268**, на нитрозную функцию.

Следующий пример показывает, что ретро-альдольные реакции также могут быть использованы в домино-процессах. Так, Рейсиг и сотр. успешно разработали путь к циклофанам, основанный на инициированной фторид-ионом

Схема 2.62. Синтез энантиомерно обогащенных инденов двукратной нитроальдольной реакцией

последовательности ретро-альдольная реакция/присоединение по Михаэлю [142]. Были реализованы многочисленные примеры с разными размером цикла и числом функциональных групп, хотя обычно только с умеренными выходом и селективностью. Так, реакция субстракта **2-272** в присутствии CsF и катализатора фазового переноса дала 19% продукта **2-274** вместе с 36% **2-273**. Следует, однако, отметить, что в нескольких случаях наблюдались высокие выходы при очень хорошей хемоселективности, как в превращении соединения **2-275** с образованием кетона **2-276** (схема 2.64).

Домино-процессы, включающие реакцию Хорнера–Уодсворта–Эммонса (HWE), составляют еше один важный вариант. Среди прочих последовательность HWE/присоединение по Михаэлю была использована



Опыт	R^1	n	R^2	2-271	*ee*, %	Выход, %
1	Me	1	H	a	99	64
2	Ph	1	H	b	99	56
3	-(OCH_2CH_2O)-	1	H	c	98	61
4	Me	1	Me	d	98	47
5	Me	1	Br	e	99	50
6	H	2	H	f	99	51

Схема 2.63. Органокаталитический синтез **2-271** в домино-процессе О-нитрозо-альдольная реакция/присоединение по Михаэлю

Схема 2.64. Инициированные CsF реакции замещенных пиридинов **2-272** и **2-275** с расширением циклов

группой Рапопорта для синтеза полностью *цис*-замещенных пирролидинов [143] и Девисом с сотр. для выхода к новым специфическим ингибиторам гликоамидазы [144]. Подобным образом арилнафталиновые лигнаны, а именно юстицидин В (**2-281**) и ретроюстицидин В (**2-282**) [145], были синтезированы с использованием домино-протокола HWE/альдольная конденсация, разработанного группой Харроувена (схема 2.65) [146].

В этих синтезах сначала катализируемой основанием циклизацией кетоальдегида **2-277** и фосфоната **2-278** был приготовлен диэфир **2-279** с выходом 73% вместе с небольшой примесью моноэфира **2-280** (14:1). Для завершения полного синтеза смесь была селективно гидролизована в монокислоту **2-280** триметилсиланолатом калия. Восстановление кислоты **2-280** комплексом боран-диметилсульфид привело почти исключительно к юстицидину В (**2-281**), в то время как восстановление натриевой соли кислоты **2-280** борогидридом лития дало ретроюстицидин В (**2-282**) как главный продукт вместе с небольшим количеством юстицидина В (**2-281**).

Комбинация реакций Кори–Кятковского [147] и HWE эффективно приводит к α,β-ненасыщенным кетонам типа **2-288** с хорошим выходом [148].

2-277 + 2-278

$NaOEt_2$
THF/EtOH (3:1), 0 °C
73% (**2-279**:**2-280** ≈14:1)

TMSOK, THF
к.т., далее HCl, 93%

2-279: R = Et
2-280: R = H

a) или b)

юстицидин B (**2-281**) + ретроюстицидин B (**2-282**)

a) $BH_3{\cdot}SMe_2$, THF, к.т., затем этанольный HCl: 76% **2-281** и следы **2-282**.
b) NaH, $LiBH_4$, 1,4-диоксан, Δ, затем 0.5 M HCl: 28% **2-281** и 67% **2-282**.

Схема 2.65. Синтез юстицидина B (**2-281**) и ретроюстицидина B (**2-282**)

Эта уникальная домино-реакция, разработанная Мульцером и сотр., вероятно, протекает через интермедиаты **2-285** и **2-286** при использовании фосфоната **2-283**, эфира **2-284** и альдегида **2-286** как субстратов (схема 2.66).

Реакции Виттига также были использованы в домино-процессах. Например, Шоберт и сотр. разработали эффективный протокол присоединение/реакция Виттига, который обеспечивает выход к α,β-дизамещенным тетроновым кислотам и тетронатам, а также к пяти-, шести- и семичленным O-, N-, и S-гетероциклам [149].

Группа Молины и Фреснеды использовала даже два различных типа анионных домино-процессов в полном синтезе нового морского алкалоида вариолина B (**2-295**) (схема 2.67) [150]. Общепризнано, что морские организмы являются одним из наиболее многообещающих новых источников биологически активных молекул [151]. Действительно, вариолины, которые были выделены из арктической губки *Kirkpatrickia varialosa* [152], считаются имеющими некоторый фармакологический потенциал. Вариолин B (**2-295**) является наиболее активным соединением этого семейства: он обладает цитотоксической активностью против клеток лейкемии мышей P 388, а также эффективен против герпеса типа I [152b]. Все представители этого семейства имеют пиридопирролопиримидиновую циклическую систему, до этого не встречавшуюся в других природных соединениях. Что касается их синтеза,

Схема 2.66. Домино-последовательность из реакций Кори–Квятковского и Хорнера–Уодсворта–Эммонса

домино-процесс аза-реакция Виттига/циклизация карбодиимида обеспечивает получение трициклического ядра **2-291** с почти количественным выходом из известного иминофосфорана **2-289** и изоцианата **2-290** [153].

Завершение синтеза потребовало только шесть дополнительных стадий, включая введение второго 2-аминопиримидинового цикла второй домино-последовательностью. Этот процесс предположительно включает сопряженное присоединение гуанидина (**2-293**) к еноновой системе в **2-292**, сопровождаемое конденсационной циклизацией и последующей ароматизацией. Группировка этилового эфира также отщепляется в основных условиях, и продукт **2-294** был выделен в форме свободной кислоты с выходом 89%. В завершение декарбоксилирование и удаление защиты с аминогруппы привели к желаемому природному соединению **2-295**.

Сравнимая с присоединением по Михаэлю конденсация Кнёвенагеля также широко используется в эффективных домино-превращениях, и много двукратных анионных процессов, основанных на этом подходе, появилось в последнее десятилетие. Например, группа Дайха описала интересную последовательность конденсация Кнёвенагеля/аминонитрильная циклизация, приводящую к высокофункционализированным индолизинам [154]. Более того, домино-последовательности конденсация Кнёвенагеля/присоединение по Михаэлю были

Схема 2.67. Синтез вариолина В (**2-295**)

отмечены как полезные методы для построения инданонов по протоколу Сартори и сотр. [155], а также для получения высокозамещенных тетрагидропиран-4-онов, как было независимо показано группами Кларка [156] и Сабита [157]. По методу Кларка, реакция 5-гидрокси-1,3-кетоэфиров **2-296** и альдегидов **2-297** в присутствии кислот Льюиса дает желаемые тетрагидропиран-4-оны **2-299** через интермедиаты **2-298** с выходами от приемлемых до хороших (схема 2.68). Соединения **2-299** существуют как смеси (от 1:1 до 1:2) кето и енольной форм, кроме соединений с R^1 = Ph, R^2 = *i*-Pr или Ph, у которых найдена исключительно кетоформа.

Интересно, что когда циклогексанон был использован вместо альдегидов в реакции с кетоэфиром **2-296**, был получен диастереомерно чистый спироцикл **2-300** с выходом 48% (схема 2.69) [156].

Последовательность конденсация Кнёвенагеля/присоединение по Михаэлю была осуществлена Барбасом III и сотр. (схема 2.70) [158] с использованием бензальдегида, диэтилмалоната и ацетона в присутствии хирального амина (*S*)-1-(2-пирролидинилметил)пирролидина (**2-301**). Как конечный продукт был выделен замещенный малонат **2-302** с выходом 52% и *ee* 49%.

Схема 2.68. Диастереоселективный синтез замещенных тетрагидропиран-4-онов

Схема 2.69. Синтез производного спиротетрагидропиран-4-она

Схема 2.70. Асимметрическая домино-реакция из присоединений по Кнёвенагелю и Михаэлю

Далее будут обсуждаться анионно-анионные домино-процессы, которые до сих пор намного менее обычны, хотя с их помощью могут быть получены важные структурные фрагменты. Группы Фрая, Дитера и Флемминга независимо разработали циклизацию с S_N-замещением галогенида для синтеза или замещенных циклических иминов [159] через начальную реакцию Гриньяра, или замещенных тетрагидрофуранов и пиранов [160] через начальное альдольное присоединение. Кроме того, Флорио и сотр. показали, что электрофильное присоединение/S_N-раскрытие азиридинового кольца может приводить к полезным строительным блокам [161]. Привлекательный синтез тетрагидропиранов опубликован группой Эванса и Хинкля [162]. Продукты типа **2-306** были получены из альдегидов или кетонов **2-303** и различных триалкилсилилнуклеофилов **2-304** с высоким выходом и прекрасной диастереоселективностью (схема 2.71). Наилучшие

TESO O Ph R + TMSNu —5 мол.% $BiBr_3$, MeCN, к.т.→ [2-305] → 2-306

2-303a: R = H 2-304 2-305 2-306
2-303b: R = Me Nu: $CH_2{=}CH{-}CH_2$
$CH{\equiv}CH{-}CH_2$

Опыт	2-303	2-304	TMSNu	2-306	Nu	*dr*	Выход, %
1	a	a	$TMSCH_2CH{=}CH_2$	a	$-CH_2CH{=}CH_2$	≥99:1	90
2	b	a	•	b	•	≥19:1	88
3	a	b	$TMSCH_2C{\equiv}CH$	c	$-CH{=}C{=}CH_2$	≥19:1	80
4	b	b	•	d	•	≥19:1	72
5	a	c	$CH_2{=}C(OTMS)CH_3$	e	$-CH_2C(O)CH_3$	≥19:1	73
6	b	c	•	f	•	≥19:1	80

Схема 2.71. Домино-реакция, включающая этерификацию

результаты дает использование $BiBr_3$ как кислоты Льюиса, при этом в качестве интермедиата образуется ион оксения **2-306**.

Лангер и сотр. сконструировали различные O- и N-гетероциклические каркасы, такие как γ-алкилиден-α-гидроксибутенолиды и пирроло[3,2-*b*]-пиррол-2,5-дионы, используя хорошо разработанную стратегию циклизации биснуклеофилов с производными щавелевой кислоты [163], в то время как исследовательская группа Стокмана сообщила о новом процессе образование оксима/присоединение по Михаэлю, приводящем к структурному ядру алкалоида пергидрогистрионикотоксина [164].

Присоединение стабилизированных карбанионов к иминам и гидразонам соответственно было использовано для инициирования домино-реакции 1,2-присоединение/циклизация. Так, как описали Бенетти и сотр., 2-замещенные 3-нитропирролидины доступны процессом реакция Манниха нитросоединения (реакция Генри азасоединения)/реакция S_N-типа [165]. Исследовательская группа Эндерса создала последовательность 1,2-присоединение/лактамизация, используя свои хорошо известные SAMP/RAMP-гидразоны **2-308** и литиированные *o*-толуамиды **2-307** как субстраты для выхода к лактамам **2-309** с прекрасной диастереоселективностью (схема 2.72) [166]. Эти соединения могут быть далее превращены в ценные, почти энантиомерно чистые, дигидро-2*H*-изохинолин-1-оны, а также дигидро- и тетрагидроизохинолины.

Синдо и сотр. описали анионные [2+2]-циклоприсоединения инолятов к карбонилсодержащим функциям, сопровождаемые либо конденсацией Дикмана, либо присоединением по Михаэлю [167]. Эти домино-реакции позволяют синтезировать пяти- и шестичленные циклоалкеноны и пяти-семичленные циклоалкены. Исключительно короткие, а также стереоселективные пути к нескольким трициклическим дитерпенам были спланированы группой Раманы с использованием нового типа домино-процессов ацилирование/циклоалкилирование и ал-

LDA, THF, −40 °C
AlMe₃, THF, −40 °C

2-307 2-308 2-309

выход 36–70%
dr >98:2

Схема 2.72. Асимметрическая домино-реакция 1,2-присоединение/лактамизация

килирование/циклоацилирование соответственно (схема 2.73) [168]. Например, кислота **2-310** с анизолом **2-311** при действии $MsOH/P_2O_5$ (10:1) дает **2-312**, который был затем трансформирован в рацемический ферругинол (**2-314**). В этом случае желаемый продукт представляется образующимся последовательностью ацилирование/циклоалкилирование. Однако, реакция **2-310** с **2-311** в присутствии концентрированной H_2SO_4 приводит к **2-313**, который может быть трансформирован в тотарол (**2-315**). Ясно, что использование H_2SO_4 приводит к обращению последовательности стадий реакции, и в результате к домино процессу алкилирование/циклоацилирование.

Беллер и сотр. разработали последовательность двойного гидроаминирования галогенстиролов, которая приводит к 2,3-дигидроиндолам [169]. Арин был постулирован как реакционноспособный интермедиат, и хотя ожидаемые продукты были получены только с умеренными выходами, метод

2 экв. 2-310 + 2-311 → $MsOH/P_2O_5$ (10:1), к.т., 63% → 2-312

2-310 + 2-311 → 46%, Et_2O/конц. H_2SO_4 (1:2.5), 0 °C → 2-313

2-313 → несколько стадий → 2-315; 2-312 → несколько стадий → 2-314

ферругинол (**2-314**): R^1= OH, R^2= *i*Pr, R^3= H
тотарол (**2-315**): R^1= H, R^2= OH, R^3= *i*Pr

Схема 2.73. Синтез дитерпенов домино-стратегиями ацилирование/циклоалкилирование и алкилирование/циклоацилирование

был оценен как превосходящий обычные процессы в три раза. Другой полезный домино-процесс был описан Моландером и сотр. [170]. Эти авторы использовали уникальную последовательность SmI_2-управляемая циклизация Барбье/фрагментация Гроба, которая в конечном итоге приводит к обычно труднодоступным карбоциклам среднего размера. Однако потеря в ходе реакции двух стереогенных центров несколько огорчительна. Родственный домино-процесс фрагментация/перегруппировка с реакциями других типов также был найден в литературе. Например, Ту и сотр. разработали процесс семипинаколиновая перегруппировка/алкилирование α-эпоксиспиртов [171] с получением как продуктов полифункциональных и диастереомерно чистых 1,3-диолов. Как развитие анионно-анионных домино-реакций, инициируемых перегруппировками, группа Олтра представила новый энантиоселективный подход трансаннулярная циклизация/сужение цикла к синтезу терпеноидов с кислородным мостиком [172]. Этот метод оказался полезным для синтеза антимикобактериального (+)-дигидропартенолидного диола, а также других девятичленных циклических систем.

Недавно Лу и сотр. была сообщена еще одна уникальная домино-методология (схема 2.74) [173]. В ней предполагается, что образование широкого ряда различных гетероциклов **2-321** и **2-323** происходит путем катализируемого трифенилфосфином присоединения с обращением полярности двойного нуклеофила **2-319** к алленам и алкинам **2-316–2-318**, содержащим электроноакцепторные группы, с образованием интермедиатов **2-320** и **2-322** соответственно, с последующей циклизацией последних. Этим процессом были получены дигидрофураны, пиперазины, морфолины и диазепаны.

Предполагаемый каталитический цикл для образования циклов **2-321** или **2-323** представлен на схеме 2.75. Реакция начинается нуклеофильным присоединением молекулы PPh_3 к электронодефицитной кратной связи соединений **2-316–2-318**. Затем образовавшийся цвиттер-ионный интермедиат депротонирует нуклеофил **2-319**, этим облегчая последующее присоединение. Перенос протона и элиминирование PPh_3 из нового цвиттер-ионного интермедиата дает соответствующий γ- или α-аддукт. В завершение реакция внутримолекулярного сопряженного присоединения приводит к желаемым гетероциклическим продуктам **2-321** и **2-323**.

Парсонс и сотр. [174] опубликовали путь к анатоксину-*а*, который был выделен из пресноводной сине-зеленой водоросли *Anabaena flos aqua* и ответственен за гибель домашнего скота, водоплавающей птицы и рыбы [175]. Эта последовательность начинается с присоединения метиллития к β-лактамной группировке в реагенте **2-324**. Далее следует перегруппировка с нуклеофильной атакой азота на эпоксидную группировку и образованием бицикла **2-325**, который был превращен в продукт **2-326** (схема 2.76).

Несколько других стратегий двукратной циклизации были разработаны Смитом и сотр. для получения в конечном итоге циклического остова пенитрема D с надлежащей конфигурацией [176]. Группа Вильямса

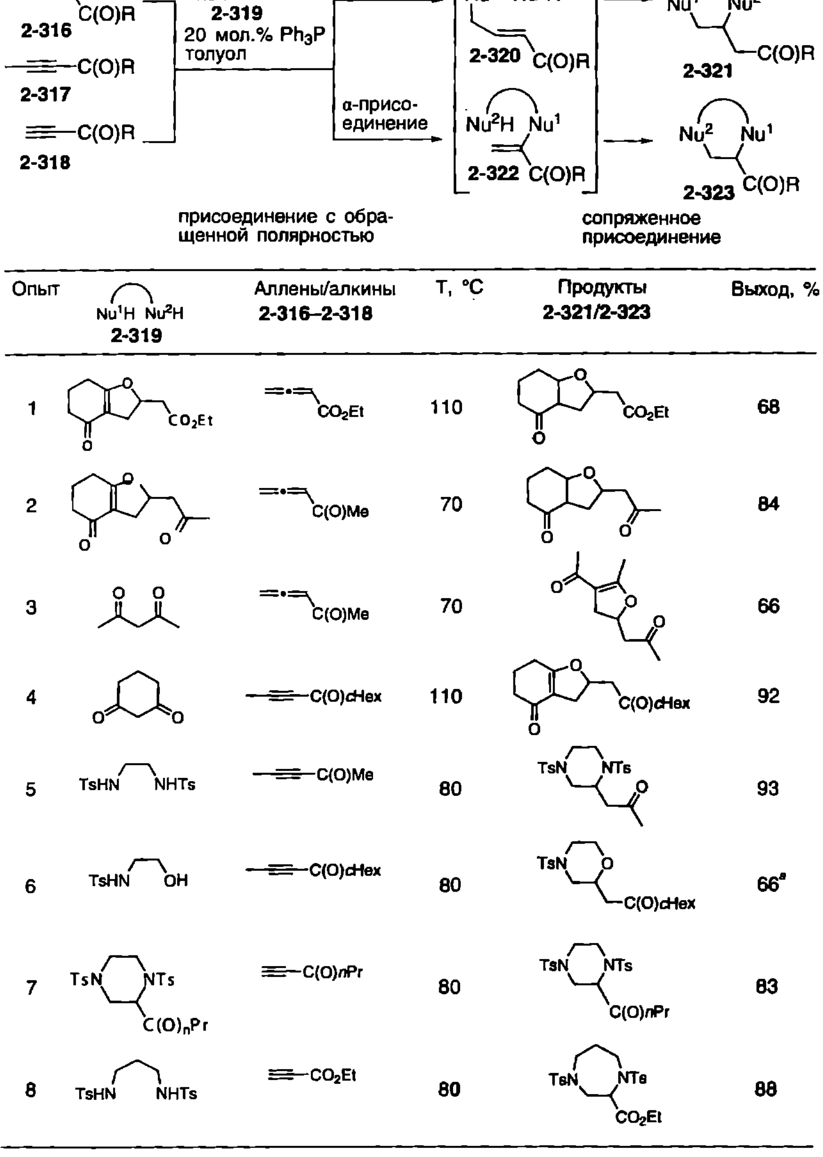


Схема 2.74. Катализируемые PPh_3 нуклеофильные домино-присоединения

интересовалась алкалоидами из рода *Stemona*, которые представлены примерно 50 структурно новыми полициклическими природными соединениями, выделенными из однодольных растений родов *Stemona, Croomia* и *Stichoneuron* [177]. Китайская и японская народная медицина рекомендует

Схема 2.75. Возможный каталитический цикл, приводящий к выделенным продуктам

широкое использование экстрактов и чаев из растений семейства стемоновых (Stemonaceae) при лечении респираторных заболеваний, включая туберкулез, и в качестве противоглистных средств [178]. Высушенные растения используются как мощные инсектициды для обработки домашнего скота

Схема 2.76. Индуцированные MeLi раскрытие цикла β-лактама/внутримолекулярная циклизация, ведущие к анатоксину-*a* (**2-326**)

TBSO, TBSO, H, H, NH, MeO, O, 2-327; I₂, CH₂Cl₂/Et₂O (2.5:1), к.т.; TBSO, TBSO, H, N, H, CO₂Me, I, 2-328; 2-329; 42%; 2-330; несколько стадий; (–)-стемонин (2-331)

Схема 2.77. Вызываемая иодом домино-циклизация, приводящая к пирролидинобутиролактоновому остову (–)-стемонина (**2-331**)

во всей восточной Азии [179]. (–)-Стемонин (**2-331**), важный вторичный метаболит *Stemona japonica* [180], характеризуется присутствием в молекуле уникального 1-азабицикло[5.3.0]деканового фрагмента. Эффективное построение этого бициклического фрагмента было достигнуто вызываемой иодом двойной циклизацией эфира **2-327**, которая привела к продукту **2-330** через интермедиаты **2-328** и **2-329** с выходом 42% (вместе с 20%-ным возвратом исходного соединения) (схема 2.77) [181].

Это превращение протекает с прекрасной стереоселективностью в результате кинетически контролируемого образования 2,5-*транс*-дизамещенного пирролидина **2-328** [182]. Третичный амин теперь может провести нуклеофильное замещение вицинального иодида в **2-328** с тыльной стороны, приведя к азиридиниевой соли **2-329** [183]. Этот факт обеспечивает общее сохранение конфигурации при С-13 в последующей атаке эфирного карбонила при замыкании бутиролактонного цикла с образованием продукта **2-330**.

Домино-последовательности с образованием на первой стадии промежуточного реакционноспособного иминиевого иона конденсацией аминной или амидной группы с карбонильной, реагирующего в следующей стадии с нуклеофилом, хорошо известны (например, реакции типа Пикте–Шпенглера). Наглядным примером служит работа Пате и сотр., в которой описан процесс

2-332 —TFA, кипяч.→ [2-333] —71% (*dr* 4:1)→ 2-334 —несколько стадий→ *цис*-дезэтилэбурнамин (2-335)

Схема 2.78. Катализируемая кислотой конденсация/циклизация

генерирование иона N-ацилиминия/циклизация для получения различных многофункциональных гетероциклических структур [184]. Кроме того, эта двустадийная домино-реакция может быть продолжена еще одной стадией, что открывает доступ к более сложным гетероциклам. Несколько природных алкалоидов и их аналогов, таких как *цис*-дезэтилэбурнамин (**2-335**), были синтезированы с использованием процесса генерирование иона иминия/циклизация (схема 2.78). Реакция эфира **2-332** (как описали Зард и сотр.) с TFA при кипячении приводит к удалению защитной группы вторичного амина и расщеплению ацетальной группировки с образованием альдегида. После этого ожидаемый домино-процесс с участием иона иминия **2-333** как интермедиата приводит к тетрациклическому амину **2-334** с выходом 71% в виде смеси *цис/транс* (4:1) [185]. Превращение амина **2-334** в продукт **2-335** может быть легко осуществлено уже разработанной четырехстадийной последовательностью реакций [186].

Построение бензазепановой системы **2-338** (например, найденной в цефалотаксине [187]) из замещенного оксима **2-336** было достигнуто группой Шинцера [188] с использованием комбинации бекмановской перегруппировки, которая привела к иону иминия **2-337**, и циклизации аллилсилана (схема 2.79).

Высокоэффективный подход к цефалотаксину и его аналогам с различными размерами цикла был разработан Титце и сотр. (схема 2.80) [189]. Реакция первичного амина **2-339** с кетоэфиром **2-341a** в присутствии $AlMe_3$ сначала привела к алюминийамиду **2-340**, который превратился в спироциклический лактам **2-343** через интермедиат **2-342** при взаимодействии с **2-341a** в процессе амидирование/присоединение по Михаэлю с очень хорошим выходом 81%. Pd^0-Катализируемая реакция лактама **2-343** затем привела к пентациклическому скелету **2-344** цефалотаксина **2-345**. Подобным образом аналоги с шести- и пятичленным циклом C были получены при использовании как субстратов бензиламинов или анилинов вместо амина **2-339**.

Схема 2.79. Синтез бензазепанов последовательностью бекмановская перегруппировка/циклизация аллилсилана

Для установления общности этой новой домино-реакции было изучено взаимодействие различных первичных аминов с кетоэфиром **2-341a** и его циклогексановым аналогом (схема 2.81). Например, реакция бензил- или (2-фенэтил)амина протекает с высокими выходами (опыты 1 и 2).

Схема 2.80. Синтез аналогов цефалотаксина

$$R{-}NH_2 + \text{MeO(O)C–CH}_2\text{CH}_2\text{–cycloalkenone} \xrightarrow[80\ ^\circ C,\ Sn(OTf)_2]{AlMe_3,\ \text{бензол}} \mathbf{2\text{-}347}$$

2-346 — $R{-}NH_2$; **2-341a**: n = 1; **2-341b**: n = 2; **2-347**

Опыт	R	Продукт **2-347**	n	Выход, %
1	$Ph(CH_2)_2$	**a**	1	71
2	Bn	**b**	1	79
3	*n*Bu	**c**	1	53
4	*s*Bu	**d**	1	21
5	$HO(CH_2)_6$	**e**	1	34
6	Bn	**f**	2	80
7	$Ph(CH_2)_2$	**g**	2	41

Схема 2.81. Синтез спироазанонандионов

Для сравнения, стерически более затрудненные амины, такие как 2-бутиламин, дают значительно более низкие выходы (опыт 4). Кроме того, реакция не затрагивает другие функциональные группы, такие как незащищенная гидроксильная группа (опыт 5), и возможны вариации размера енонового цикла (опыты 6 и 7). Более поздние результаты также показывают, что добавка $Sn(OTf)_2$ или $In(OTf)_2$ делает реакцию более надежной.

Как последний пример в этом разделе приводится процесс карбоприсоединение/карбоциклизация в присутствии Li-органических соединений. Так, Коэн и сотр. наблюдали 5-*экзо*-триг-циклизацию при реакции литийорганического соединения **2-349** и α-метилстирола **2-350** с образованием интермедиата **2-352** через **2-351** (схема 2.82). Гашение **2-352** метанолом привело к конечному продукту **2-353** [190]. В этом процессе соединение **2-349** было получено восстановительным литиированием соответствующего фенилтиоэфира **2-348** при действии радикал-анионного 1-(диметиламино)нафталенида лития (LDMAN) (**2-354**). Вместо гомоаллильного соединения **2-348** могут быть также использованы бисгомоаллильные тиоэфиры, приводящие к соединениям с замещенным шестичленным циклом.

Здесь особенно интересно то, что важную роль играет не только литийорганическое соединение, но и растворитель [191]; Me_2O оказался высокоэффективным для генерирования *in situ* радикал-аниона **2-354** из предшественника N,N-диметиламинонафталина. Для восстановительного литиирования тиоэфиров и последующих реакций наилучшие результаты дало прибавление предварительно охлажденного Et_2O и последующее удаление Me_2O при пониженном давлении.

Для синтеза сесквитерпена (±)-купарена (**2-358**) [192] с использованием этого метода проводили взаимодействие тиоэфира **2-355** с LDMAN (**2-354**) и производным стирола **2-356** с образованием продукта **2-358** через интермедиат **2-357** с общим выходом 45% (схема 2.83)

1) **2-354**, Me_2O, –70 °C
2) предварительно охлажденный Et_2O
3) вакуум
–60 °C → –70 °C

2-350
–78 °C → –30 °C

SPh
2-348

Li
2-349

Li
2-351

MeOH

Li
2-352

2-353
(56%, 2:1 смесь диастереомеров)

N
$Li^{\oplus}$
1-диметиламино-нафталенид лития (LDMAN) (**2-354**)

Схема 2.82. Синтез замещенных циклопентанов

1) **2-354**, Me_2O, –78 °C
2) TMEDA, *н*-гексан
3) вакуум
4) **2-356**, –30 °C → 0 °C

5) нагревание до к.т.
6) MeOH

SPh
2-355

Li
2-357

(±)-купарен (**2-358**) 46%

Схема 2.83. Синтез (±)-купарена (**2-358**)

Тейлор и сотр. также разработали подобные внутримолекулярные двукратные карбоприсоединения с участием лития [193]. В противоположность описанным выше последовательностям, были использованы функционализированные тройные связи и перехват промежуточных литиированных частиц, таких как **2-352**, отличными от протонов электрофилами. Такис процессы будут обсуждаться в следующем разделе, посвященном трехкратным анионным домино-процессам.

Совсем недавно были опубликованы три интересные двукратные анионные домино-реакции, которые мы хотим включить в этот раздел. Так, новые трехкомпонентные домино-протоколы присоединение по Михаэлю/перехват электрофила были независимо разработаны группами Йоргенсена [194] и Мак-Миллана [195]. В обоих вариантах два соседних стереоцентра могли быть созданы с большими величинами *dr* и *ee* при использовании органокатализаторов. Процесс присоединение по Михаэлю/алкилирование

был опубликован Пилли и сотр. [196]. В этом примере азаспиродекановый фрагмент структуры галихлорина [197] был построен диастереоселективно.

2.1.1. Анионно-анионно-анионные процессы

Трехкратные анионные домино-процессы с очевидностью могут включать больше вариантов возможных комбинаций, чем двукратные последовательности реакций. Для ясности изложения сделана попытка классифицировать и сортировать эти процессы, как и в предыдущем разделе. Соответственно, инициирующая стадия реакции используется как первичный классифицирующий признак. Поэтому мы начинаем с инициируемых присоединением по Михаэлю трехкратных анионных домино-процессов, которые очень распространены. Здесь наиболее примечательным является трехкратное присоединение по Михаэлю, разработанное группой Каррено (схема 2.84) [198]. Взаимодействие энантиомерно чистых [(*S*)*R*]-*n*-[(*n*-толилсульфинил)метил]хинаминов **2-359a–c**, а также их гидроксильных аналогов **2-359d,e** с 2-(триметилсилилокси)фураном в присутствии TBAF дало энантиомерно чистые гетероциклические каркасные соединения **2-360/2-361** с выходами от 56 до 67%.

Соединения **2-359a** и **2-359d** привели к смеси (1:1) двух диастереомеров **2-360a,d** и **2-361a,d**, в то время как в тех же условиях сульфоксиды **2-359b,e** дали исключительно диастереомеры **2-360b,e**. Как и ожидалось, сульфоксид **2-359c** дал диастереомер **2-361c**. Механизм реакции таков (показан для (4*R*)-**2-359b** на схеме 2.85): михаэлевское присоединение 2-(триметилсилилокси)фурана, индуцированное TBAF, происходит с менее затрудненной и более электрофильной стороны субстракта **2-359b**. Образовавшийся бутенолидный цикл затем атакуется аминогруппой во второй

Опыт	2-359	R^1	X	Продукт 2-360/2-361	Соотношение	Выход, %
1	a	H	NH	a	1:1	67
2	b (4*R*)	Me	NH	b	>99:1	56
3	c (4*S*)	Me	NH	c	>99:1	70
4	d	H	O	d	1:1	67
5	e (4*R*)	Me	O	e	>99:1	67

Схема 2.84. Синтез каркасных гетероциклов **2-360/2-361**

Схема 2.85. Стереохимия и механизм трехкратного сопряженного домино-присоединения

реакции Михаэля с образованием енолята, который третьим михаэлевским присоединением приводит к продукту **2-360b**.

Другим вариантом является последовательность двойное присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа, для которой опубликованы разнообразные версии. Так, группа Падвы опубликовала диастереоселективный синтез бицикло[3.3.0]октенов [199], в то время как другим способом Хагивара и сотр. сконструировали различные производные трицикло[3.2.1.0]октана и подобные мостиковые соединения [200]. Группа Шпицнера также интенсивно изучает процессы двойное присоединение по Михаэлю/реакция S_N-типа [201]. Одним из таких примеров является синтез энантиомерно чистых трицикло[3.3.1.0]октенов, как показано на схеме 2.86. В ней обработка Li-енолята, полученного из енона **2-362**, хлорэфирами (*Z*)-**2-363a** и (*E*)-**2-363b** дала трициклические соединения **2-364a** и **2-364b** соответственно в виде единственных изомеров.

Подобные «пуш-пульно»-замещенные циклопропаны **2-364** являются гибкими строительными блоками и представляют собой эквивалент 1,4-дикарбонильных соединений. Они проявляют выраженную склонность к раскрытию цикла [202].

Другую интересную последовательность реакций наблюдали Мур и сотр. при кипячении раствора в THF дикетона **2-365** и каталитических количеств тиофенола и тиофенолята натрия (схема 2.87) [203]. Результатом явилась перегруппировка с образованием ангулярно сочлененного тетраквинана **2-366**; такой скелет был найден в природном соединении вайхоенсене (**2-369**) [204]. Можно предполагать, что первичным является присоединение по Михаэлю тиолат-аниона с β-стороны дикетона **2-365** с образованием интермедиата **2-367**, который затем претерпевает михаэлевского типа трансаннулярное замыкание цикла, образуя тетрацикл **2-368**. Енолятная группировка

OBn
O
2-362
*n*BuLi, $(TMS)_2NH$
THF, –78 °C → к.т.
CO_2tBu
Cl
(+)-(*Z*)-**2-363a**
Cl
CO_2tBu
(+)-(*E*)-**2-363b**
O
OBz
CO_2tBu
2-364a (77%)
CO_2tBu
OBz
O
2-364b (81%)

Схема 2.86. Диастереоселективное образование трициклического соединения **2-364**

в последнем затем индуцирует внутримолекулярное *транс*-диаксиальное E_2-элиминирование, давая продукт **2-366** с регенерацией тиофенолятного катализатора. Последняя стадия, видимо, протекает благодаря близости енолятной группировки в **2-368** к (про-*S*)-атому водорода в положении 2 тиофенолятного заместителя, *транс*-расположенному к уходящей группе.

С этим объяснением согласуется результат реакции изомера соединения **2-365**, имеющего циклопентеновое кольцо С вместо циклогексенового. С каталитическими количествами тиофенолята и тиофенола реакция почти не идет; тем не менее со стехиометрическим количеством тиофенола с выходом 76% образуется тетраквинан, содержащий SPh-группу. Изучение молекулярной модели показало, что соответствующий енолят недостаточно пространственно сближен, чтобы облегчить стадию E_2-элиминирования.

Домино-процессы, приводящие к системам трицикло[5.3.1.0]ундекана и трицикло[6.2.2.0]додекана, были описаны группой Фукумото [205]. Эти процессы основаны на двух последовательных присоединениях по Михаэлю, которые сопровождаются альдольной реакцией или реакцией замещения и приводят к образованию до трех новых связей С–С и до пяти стереоцентров в одной стадии. Например, обработка 2-циклогексен-1-она **2-370**, содержащего группировку α,β-непредельного эфира, присоединенную к С-2 через спейсер, с помощью LiHMDS дает продукт двойного михаэлевского присоединения **2-371a** как единственный стереоизомер с выходом 68% (схема 2.88). Кроме того, при обработке промежуточного енолята газообразным CH_2O при –78 °С было получено гидроксиметилированное соединение **2-371b** с 39%-ным общим выходом.

0.1 экв. PhSH
0.1 экв. PhSNa, THF, кипяч.
93%

2-365 2-366

PhS$^{\ominus}$ – PhS$^{\ominus}$

2-367 2-368

вайхоенсен (**2-369**)

Схема 2.87. Синтез тетраквинанов **2-366**

LiHMDS, *н*-гексан/Et_2O,
–78 °C →к.т., в случае **2-371b**
к.т. → –78 °C; затем CH_2O

2-370 2-371

a: R = H (68%)
b: R = CH_2OH (39%)

Схема 2.88. Синтез мостикового соединения **2-371**

В тех же условиях доступны трицикло[5.3.1.0]ундеканы из 5-замещенного 2-циклогексен-1-она типа **2-370**, но с укороченным на одну CH_2-группу спейсером.

Недавно другой процесс двойное присоединение по Михаэлю/альдольная реакция был использован Паульсеном и сотр. для синтеза центрального ароматического ядра соединений типа **2-376** (схема 2.89) [206]. Важно, что такие соединения считаются ингибиторами холестеринэстертрансферазы (CETP) и использование их как лекарства будет предотвращать снижение уровня холестеринсодержащих липопротеинов высокой плотности и этим уменьшать риск сердечных заболеваний [207].

В классических условиях реакции Мукайямы енольный силиловый эфир **2-372** и акцепторы Михаэля **2-373** и **2-374** претерпевают двукратное

Схема 2.89. Синтез ингибиторов СЕТР

1,4-присоединение с образованием енолята, в котором существует идеальное взаимное расположение функциональных групп для внутримолекулярной альдольной реакции. Последняя приводит к продукту **2-375** с желаемым структурным ядром соединения **2-376** с общим выходом 42%.

Кроме описанных выше трехкратных анионных домино-последовательностей, включающих две или три реакции Михаэля, хорошо разработаны также другие комбинации только с первоначальным присоединением по Михаэлю. Например, процесс присоединение по Михаэлю/циклизация иона иминия/элиминирование, дающий производные нафтопирандиона [208], был описан К. Кобаяси и сотр., а процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция имина/замыкание цикла был опубликован группой С. Кобаяси для получения δ-лактамов [209]. Совсем недавно Чжай с коллегами добавили последовательность присоединение по Михаэлю/образование иона иминия/циклизация к этой области домино-реакций [210]. Согласно схеме 2.90, эти авторы использовали обработку енаминона **2-377** акролеином в присутствии кислоты Льюиса $BF_3 \cdot OEt_2$ в качестве промотора реакции и наблюдали гладкое образование пентацикла **2-379**, вероятно, через ион иминия **2-378**. Поскольку продукт **2-379** плохо растворим в большинстве обычных органических растворителей, для очистки его потребовалось превратить на следующей стадии в Вос-производное. Оно было использовано для полного синтеза β-карболинового алкалоида тангуторина (**2-380**) (схема 2.90) [211].

ема 2.90. Синтез тангуторина (2-380)

Группы Паломо и Айспуруа также использовали эту стратегию для нтеза соединений **2-381** (схема 2.91) [212]. Эти азетидин-2-оны явля-ся эффективными ингибиторами эластазы лейкоцитов человека (HLE), торая считается ответственной за ферментативную деградацию мно-ства белков, включая структурные белки фибронектин, коллаген эластин [213].

Синтез основан на сопряженном присоединении органокупратов RM энантиомерно чистым хиральным производным α,β-ненасыщенных кар-новых кислот **2-382** и последующей конденсации получающихся еноля-з **2-383** с имином **2-384** с образованием аниона **2-385**, который циклизу-ся в продукт **2-386** (схема 2.92). Наилучшие результаты по реакционной особности и выходам наблюдались при использовании органолитиевых органомагниевых купратов. Еноляты, образующиеся из цианокупратов к называемого «высшего порядка», не были достаточно реакционноспо-бны по отношению к имину **2-384**. N-Еноилсультамы Оппольцера **2-382a** N-еноилоксазолидиноны Эванса **2-382b** были близки по эффективности и индуцировании как асимметрического сопряженного присоединения, к и последующей стереоселективной конденсации енолятов.

Другая инициированная 1,4-присоединением купрата трехкратная анион-я домино-последовательность была разработана Хемла и сотр. (схема 2.93)

	R^1	R^2	R^3
a:	H	CO_2Et	$S(O)C_6H_4pNO_2$
b:	H	OPh	$C(O)NHCH_2Ph$
c:	Et	$OC_6H_4(CH_2COH)$-P	$(R)C(O)NHCH(nPr)C_6H_4pMe$

ема 2.91. 3-Алкил-4-алкоксикарбонилазетидин-2-оны 2-381

Опыт	2-382	Купрат RM	Продукт 2-388	*dr*	ee, %	Выход, %
1	**a**	Me_2CuLi	**a**	98:2	>99	57
2	**a**	$Me_2CuCNLi_2$	**a**	99:1	>99	40
3	**b**	Me_2CuLi	**b**	99:1	98	54
4	**b**	PhCuMgBr	**b**	92:8	>99	62

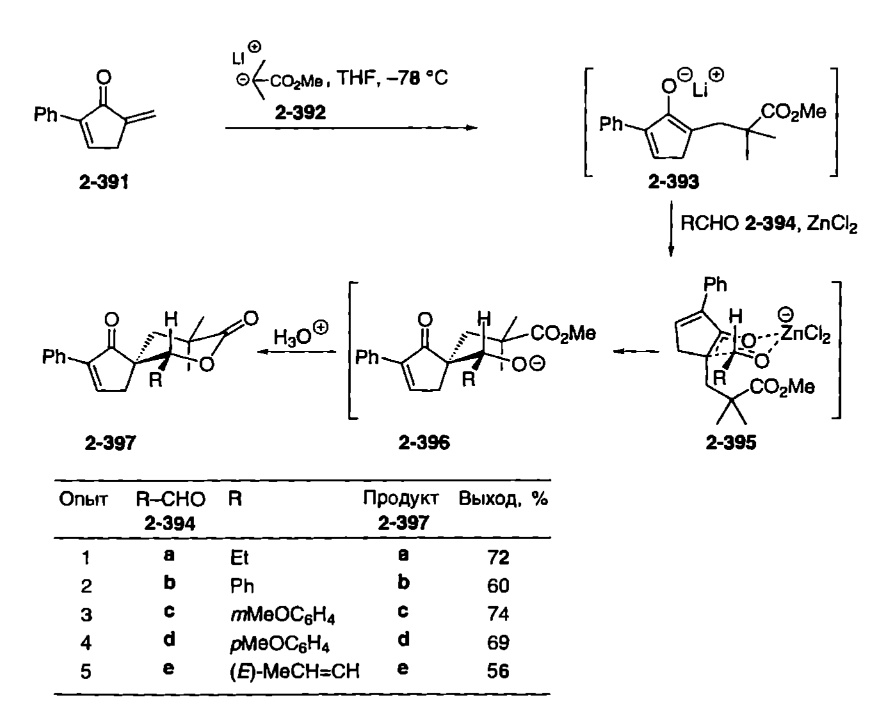
Схема 2.92. Трехкомпонентный асимметрический синтез 3-алкил-4-метоксикарбонилазетидин-2-онов **2-386** из хиральных кротонильных производных

[214]. Присоединение по Михаэлю PhCu(CN)ZnBr к α,β-ненасыщенному эфиру **2-387** сопровождалось карбоциклизацией с образованием цинкорганического производного **2-388**, которое могло быть использовано в реакциях с иодом или аллилбромидом с образованием замещенных пирролидинов **2-389** и **2-390** соответственно.

Кроме того, привлекательны трехкратные анионные домино-реакции, в которых присоединение по Михаэлю и альдольная реакция скомбинированы с третьим превращением, таким как элиминирование, электрофильное ароматическое замещение или лактонизация. Яух использовал эту стратегию для синтеза энантиомерно чистых бутенолидов, в котором последней стадией было инициированное BnBr/*n*-Bu_4NI *син*-элиминирование [215]. Практичность этой стратегии особо ярко отражена в полном синтезе куенеромицина А [216]. Другие примеры в этой области недавно описаны группой Кейси [217] в синтезе подофиллотоксина с использованием домино-реакции сопряженное присоединение/альдольная реакция/электрофильное ароматическое замещение. Д'Онофрио и Парланти [218] смогли получить замещенные γ-лактоны с использованием енолята, образовавшегося в альдольной реакции, в формировании лактонного цикла с близко расположенной метоксикарбонильной группировкой. Родственная многостадийная последовательность присоединение по Михаэлю/альдольная реакция/лактонизация, опубликованная Тебтаранонтом и сотр., дала выход к различным замещенным спироциклическим лактонам **2-397** (схема 2.94) [219].

Схема 2.93. Синтез пирролидинов

Механизм превращения таков: α-метиленциклопентенон (**2-391**) реагирует с енолятом эфира **2-392** по схеме присоединения по Михаэлю, давая енолят **2-393**, который затем перехватывается альдегидом **2-394**, генерируя алкоголят **2-396**. Последний в завершение циклизуется с образованием лактона **2-397** с хорошим выходом. Продукты **2-397** были получены как единственные диастереомеры; таким образом, можно считать, что альдольная реакция протекает через шестичленное кресловидное переходное состояние **2-395**.



Опыт	R–CHO 2-394	R	Продукт 2-397	Выход, %
1	a	Et	a	72
2	b	Ph	b	60
3	c	*m*-$MeOC_6H_4$	c	74
4	d	*p*-$MeOC_6H_4$	d	69
5	e	(*E*)-MeCH=CH	e	56

Схема 2.94. Стереоселективный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция/лактонизация

Опыт	2-398	R^2CHO 2-401	Продукт 2-402	Выход, %
1	a	PhCHO	a	76
2	a	Ph–CH=CH–CHO	b	79
3	a	$(CH_3)_2CHCH_2CHO$	c	73
4	b	PhCHO	d	82

Схема 2.95. Результаты трехкомпонентной реакции, приводящей к соединениям **2-402**

Процесс, предложенный Ли и сотр., с альдольной реакцией на последней стадии показан на схеме 2.95. В процессе работы с энантиомерно чистыми β-иодаддуктами Бейлиса–Хиллмана (см. раздел 2.1) были выделены интересные побочные продукты **2-402** (схема 2.95) [220]. Их образование было объяснено α,β-сопряженным присоединением TMSI к алкилэтинилкетону **2-398**, сопровождаемым катализируемой кислотой Льюиса изомеризацией алленолятов **2-399** и альдольной реакцией образующихся енолятов **2-400** с альдегидом **2-401**. Различные условия были исследованы для превращения этой побочной реакции в главную. В результате лучшим катализатором оказался $BF_3{\cdot}OEt_2$ (кислота Льюиса) в CH_2Cl_2, дающий желаемые продукты **2-402** с (*E*)-конфигурацией с выходами 73–82% без образования β-иодаддуктов Бейлиса–Хиллмана [221].

Диастереоселективный домино-процесс присоединение по Михаэлю/реакция Фриделя–Крафтса/циклизация S_N-типа позволяет синтезировать мостиковые тетрагидрохинолины **2-405**. Этот процесс наблюдали Ядав и сотр. при обработке смеси анилинов **2-403** и δ-гидрокси-α,β-ненасыщенных альдегидов **2-404** каталитическими количествами $Bi(OTf)_3$ или $InCl_3$ в MeCN при 80 °C (схема 2.96) [222].

Опыт	2-403	R[1]	R[2]	R[3]	2-405	Выход, %
1	a	H	H	H	a	80
2	b	Me	H	H	b	86
3	c	H	H	Cl	c	85
4	d	H	Cl	F	d	78
5	e	CN	H	H	e	70

Схема 2.96. Синтез мостиковых гетероциклов **2-405** в домино-процессе присоединение по Михаэлю/реакция Фриделя–Крафтса/циклизация S_N-типа

Баллини и сотр. разработали домино-процесс присоединение по Михаэлю/промотируемое основанием элиминирование/гемиацетализация, приводящий к замещенным дигидропиранолам из дешевых исходных веществ [223]. Кроме того, полученные соединения содержат по крайней мере три различных функции для дальнейших манипуляций. Группа Родригеса наблюдала многокомпонентную домино-реакцию, ведущую к циклическим аминалям **2-409**, при нагревании в толуоле смеси 1,3-дикарбонильных соединений **2-406**, α,β-ненасыщенных карбонильных соединений **2-407** и ω-функционализированных первичных аминов **2-408** в присутствии молекулярных сит 4Å [224]. Приведенные на схеме 2.97 продукты обычно получались с хорошими выходами и в некоторых случаях даже в виде единственных диастереомеров.

Интересное наблюдение было сделано при использовании *о*-аминофенола (**2-411**) в реакции с этоксикарбонилпиперидоном **2-410** и акролеином (схема 2.98). В этом случае образовалась исключительно спироциклическая структура **2-412** с выходом 67%. Этот результат можно объяснить стереоэлектронным контролем присутствующего ароматического цикла, который предотвращает образование соответствующего сочлененного тетрациклического изомера. Кроме того, оба реакционных центра могут быть одновременно функционализированы при использовании 2-амино-1,3-пропандиола (**2-413**) как партнера в этой многокомпонентной реакции. Это приводит к образованию трех новых циклов и пяти новых связей и заканчивается образованием тетрациклической структуры **2-414** с четырьмя асимметрическими центрами.

Предполагается, что весь процесс инициируется присоединением по Михаэлю 1,3-дикарбонильного соединения к α,β-ненасыщенному карбонильному

2-406 + 2-407 + 2-408 → 2-409

MS 4 Å, толуол, кипяч.

Nu = O, S, NH

Опыт	2-406	2-407	2-408	2-409	Выход, %
1					65
2					80
3					66
4					82
5					85
6					52

Схема 2.97. Многокомпонентная реакция, ведущая к полициклическим N,N-, N,O- и N,S-аминалям **2-409**

соединению. Затем образуется аминаль или иминиевый интермедиат, а затем – два N,O-ацеталя.

В дополнение к уже рассмотренными трехкратным домино-процессам, начинающимся с присоединения по Михаэлю, в этой области известно много превращений, которые инициируются альдольной или ретро-альдольной

Схема 2.98. Образование тетрациклов **2-412** и **2-414**

реакцией. Лангер и сотр. сообщили о новом процессе с участием $TiCl_4/TiBr_4$ двукратная альдольная конденсация/S_N-раскрытие цикла, приводящем при взаимодействии 1,3-биссилиленольных эфиров с 1,1-диацетилциклопропанами к замещенным салицилатам [225]. Согласно процессу, разработанному Бейфусом и сотр., обработка пиран-4-она (**2-415**) силилтрифлатом с последующим прибавлением α,β-ненасыщенного кетона **2-417** и 2,6-лутидина в CH_2Cl_2 дает замещенные тетрагидро-2*H*-хромены типа **2-421** с выходом до 98% (схема 2.99) [226]. Предполагается, что эта последовательность начинается с альдольного типа реакции оксениевого иона **2-416** с енольным эфиром **2-418**, образовавшимся из кетона **2-417**, приводя к интермедиату **2-419**; затем следуют два 1,4-присоединения с участием промежуточного соединения **2-420**. В этом домино-процессе три новые связи С–С и четыре асимметрических центра создаются высокоэффективным и селективным образом, за исключением ациклической двойной связи.

Кроме того, как описали Мори и сотр., домино-процесс альдольная реакция/циклизация кетосульфоксида **2-422** с янтарным диальдегидом (**2-423**) в присутствии пиперидина при комнатной температуре приводит к хромону **2-424**, который при нагревании до 140 °С претерпевает *син*-элиминирование метансульфеновой кислоты с образованием продукта **2-426** с общим выходом 22% (схема 2.100) [227]. Этот подход был затем использован для синтеза природных соединений кониохаетонов А (**2-425**) и В (**2-427**) [228].

Циклопентановые циклические системы были построены очень элегантным способом посредством так называемого [3+2]-аннелирования, разработанного Такедой и сотр. (схема 2.101) [229]. Альдольное присоединение ацилсилана **2-428** к еноляту **2-429** привело к интермедиату **2-430**, который 1,2-перегруппировкой Брука генерировал делокализованный аллильный анион **2-431**. Последний затем циклизовался в смесь двух диастереомеров **2-432** и **2-433**. Примечательно, что соотношение **2-432** и **2-433** не зависело

2-417a

R^1OTf

2-415 — 4.5 экв. R^1OTf, к.т. → [2-416] — 2-418 → [2-419] → [2-420] → 2-421

Опыт	2-416/2-417 R^1	R^2	2-421	Соотношение (*E*/*Z*)	Выход, %
1	TES	Ph	a	4.1:1.0	98
2	TBS	$p\text{CNC}_6\text{H}_4$	b	11.0:1.8	80
3	TBS	$p\text{ClC}_6\text{H}_4$	c	1.3:1.0	35
4	TMS	$p\text{CO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4$	d	3.4:1.0	62
5	TMS	$p\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	e	только *E*	56

Схема 2.99. Синтез тетрагидро-2*H*-хроменов **2-421**

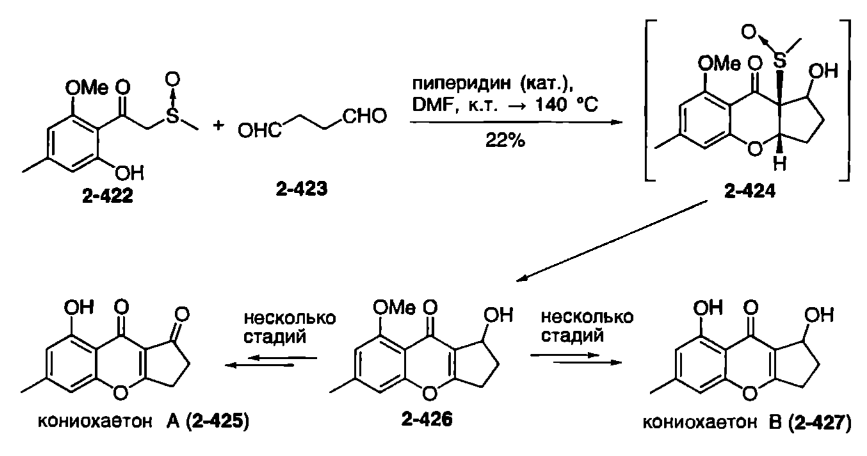
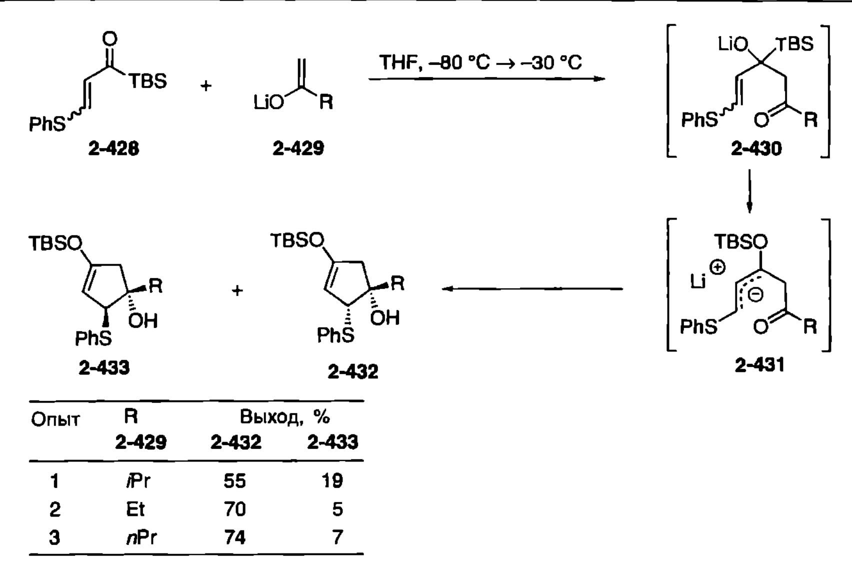


Схема 2.100. Синтез кониохаетонов A (**2-425**) и B (**2-427**)



Опыт	R 2-429	Выход, % 2-432	2-433
1	*i*Pr	55	19
2	Et	70	5
3	*n*Pr	74	7

Схема 2.101. [3+2]-Аннелирование, основанное на перегруппировке Брука

от конфигурации двойной связи в субстрате **2-428**. Это наблюдение согласуется с предполагаемым образованием делокализованного аллильного аниона **2-431** как интермедиата.

Эта концепция была успешно применена в синтезе унтенона А (**2-434**) [229b], метилового эфира хромоморовой кислоты D-II (**2-435**) [229a] и клавулона II (**2-436**) (схема 2.102) [229c]. Дальнейшие исследования позволили разработать многосторонний подход [3+4]-аннелирования [230]. Кроме того, были созданы родственные трехкратные анионные домино-последовательности присоединение цианида/1,2-перегруппировка Брука/алкилирование [231] и раскрытие эпоксида/1,2-перегруппировка Брука/алкилирование [232].

Огасавара и сотр. также опубликовали целый ряд трехкратных анионных домино-реакций, в которых начальной стадией является ретро-альдольная реакция. Например, был успешно осуществлен формальный полный синтез (–)-морфина (**2-445**) из хирального бицикло[3.2.1]октенона **2-437** [233] (схема 2.103) [234]. Превращение **2-437** в субстрат**2-438**, необходимый для

унтенон А (**2-434**) метиловый эфир D-II хромоморовой кислоты (**2-435**) клавулон II (**2-436**)

Схема 2.102. Природные соединения, доступные стратегией [3+2]-аннелирования

Схема 2.103. Синтез (–)-морфина (**2-445**)

домино-реакции, было достигнуто в семь последовательных стадий. Доминопроцесс был затем инициирован простым кипячением раствора **2-438** в бензоле в присутствии этиленгликоля и каталитических количеств TsOH и дал единственный стереоизомер гидрофенантрена **2-443** с 50%-ным выходом.

Ход превращений может быть объяснен первоначальным образованием иона оксения **2-439**. Этот интермедиат претерпевает ретро-альдольное расщепление, приводящее к другому иону оксения **2-441** через протонированный альдегид **2-440**. За этим следует электрофильное ароматическое замещение с последующим элиминированием молекулы этиленгликоля и образованием гидрофенантрена **2-443** через короткоживущее соединение **2-442**. Здесь нужно заметить, что присоединение этиленгликоля представляется необходимым для ускорения реакции циклизации. Превращение **2-443** в морфинан **2-444**, промежуточное соединение в ранее опубликованном синтезе морфина (–)-**2-445** [235], было проделано только в три стадии; в результате морфинан **2-444** был получен из бициклооктенона **2-437** в 12 стадий с общим выходом 6%. Кроме того, с использованием идентичной

домино-стратегии ретро-альдольная реакция/замыкание цикла/элиминирование был синтезирован гексагидрофенантреновый скелет природного соединения (+)-ферругинола [236, 237]. Группа Огасавары также показала, что последоваельность ретро-альдольная реакция/образование иона иминия/циклизация может быть использована для построения других природных соединений [238]. Как представлено на схеме 2.104, в кислотных условиях фрагменты циклического ацеталя и МОМ-эфира в субстрате **2-446**, полученном из октенона (–)-**2-437**, одновременно расщепляются с образованием интермедиата **2-447**. Последний ретро-альдольной реакцией превращается в альдегид **2-448**. Последующая внутримолекулярная конденсация альдегидной группы с вторичной аминогруппой генерирует ион иминия **2-449**, который циклизуется в желаемый пентацикл **2-450** с выходом 82% единственного изомера. Снятие кетальной защиты в соединении **2-450** привело

(–)-**2-437** → несколько стадий → **2-446**

2-446 → *p*TsOH, $(CH_2OH)_2$, MeCN, кипяч. → [**2-447** → **2-448** ≡ **2-448** → **2-449**] → 82% → **2-450** → *p*TsOH, 50% водн. ацетон, кипяч. → (+)-18-кетопсевдоиохимбан (**2-451**)

Схема 2.104. Короткий путь к (+)-18-кетопсевдоиохимбану (**2-451**) с использованием бицикло[3.2.1]октана **2-437** как хирального синтона

к 18-кетопсевдоиохимбану **2-451** [239]. Исключительное образование в реакции Пикте–Шпенглера псевдоиохимбанового скелета **2-451**, а не С-3-эпимерного иохимбанового может быть объяснено стереоэлектронными эффектами [240]. Продукт **2-451** был в последующем простой трехстадийной стратегией превращен в коринантеанового типа индольный алкалоид (–)-изокоринантеол [239], выделенный из *Cichona ledgeriana* [241].

В этом контексте заслуживают также упоминания несколько публикаций групп Диас-де-Виллегаса [242], Гуарны [243], Кунца [244] и Вальдмана [245], которые описывают образование шестичленных азагетероциклов при обработке иминов подходящими замещенными диенами. Например, как описали Вальдман и сотр., реакция энантиомерно чистых иминов аминокислот **2-452** с диеном Данишевского **2-453** в присутствии эквимолярных количеств кислоты Льюиса (LA) дала диастереомерные енаминоны **2-456** и **2-457** (схема 2.105) [245a].

Опыт	2-452	R^1	R (аминокислота)	T, °C	Кислота Льюиса/ растворитель	2-457/2-456	Выход, %
1	a	pMeOC$_6$H$_4$	Phg-OMe	–20	ZnCl$_2$ / THF	a 67:33	63
2	b	pNO$_2$C$_6$H$_4$	Phg-OMe	0	ZnCl$_2$ / THF	b 62:38	53
3	c	nPrI	Phg-OMe	0	ZnCl$_2$ / THF	c 71:29	69
4	d	pMeOC$_6$H$_4$	Val-OMe	0	ZnCl$_2$ / THF	d 92:8	54
5	e	pNO$_2$C$_6$H$_4$	Ile-OMe	–10	ZnCl$_2$ / THF	e 93:7	57
6	f	nPr	Ile-OMe	0	2 экв. ZnCl$_2$ / THF	f 15:65	11
7	g	iPr	Ile-OMe	от –78 до –20	EtAlCl$_2$ / CH$_2$Cl$_2$	g 97:3	48
8	h	nBu	Ile-OMe	от –78 до –20	Me$_2$AlCl / CH$_2$Cl$_2$	h 90:10	77
9	i	MeO$_2$C(CH$_2$)$_3$	Val-OBn	от –78 до –20	EtAlCl$_2$ / CH$_2$Cl$_2$	i 93:7	46
10	j	EtO$_2$C(CH$_2$)$_2$	Val-OBn	от –78 до –20	EtAlCl$_2$ / CH$_2$Cl$_2$	j 93:7	50

Схема 2.105. Домино-взаимодействие реакция Манниха/присоединение по Михаэлю/элиминирование имина **2-452** и диена **2-453**

Механизм этого превращения является предметом дискуссий и может меняться в зависимости от структуры использованного гетероаналога карбонильного соединения. Хотя возможен процесс Дильса–Альдера [246], в этом случае предполагается катализируемое кислотой Льюиса присоединение группировки силильного эфира енола в **2-453**, сопровождаемое циклизацией вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки амина, и последующее элиминирование метанола [247].

2,3-Дидегидро-4-пиперидиноны **2-456** и **2-457** являются полезными интермедиатами для синтеза различных замещенных бензохинолизинов [243, 244, 245b–c]; этот скелет найден в молекулах многих природных соединений [245b–d].

Закончив обсуждение инициированных (ретро-)альдольным присоединением трехкратных анионных домино-процессов, мы переходим к описанию последовательностей, которые инициированы S_N-превращениями. Особенно хорошо известны домино-реакции, основанные на последовательности S_N/1,4-перегруппировка Брука/S_N. Например, группа Шаумана получила функционализированные циклопентанолы **2-461** присоединением литиированных силилдитиоацеталей **2-458** к эпоксигомоаллильным тозилатам **2-459** с выходом 41–75% (схема 2.106) [248].

Эта домино-реакция начинается с хемоселективной атаки карбаниона **2-458** на незамещенный углеродный атом цикла эпоксигомоаллильного тозилата **2-459** с образованием новых карбанионов **2-460** после 1,4-сдвига силильной группы с углерода на кислород. Последняя стадия с образованием производных циклопентана **2-461** является нуклеофильным замещением. В некоторых случаях при использовании TBS-группы и первичных тозилатов как побочные продукты образуются оксетаны.

Очень полезная двукратная реакция силилдитиоацеталей с эпоксидами описана Титце и сотр. (схема 2.107) [249]. Обработка 2.2 экв. энантиомерно чистых эпоксидов **2-463** литиированным силилдитианом **2-458b** в присутствии краун-эфира привела после водной обработки к продукту **2-467**. Можно предполагать, что при атаке литиевого соединения **2-462** на стерически менее затрудненный край эпоксида **2-463** образуется алкоксид **2-464**, который при последующей перегруппировке Брука дает литиированный дитиоацеталь **2-465**. Последний опять реагирует с эпоксидом с образованием алкоголята **2-466** и затем спирта **2-467**. Обработка NaF приводит к диолу **2-468**, который может быть превращен в дигидроксикетоны **2-469** и соответствующие 1,3,5-триолы.

Эта описанная процедура широко использовалась Смитом III и сотр. [250] в эффективном полном синтезе природных соединений, содержащих протяженные 1,3-гидроксилированные цепи. Эта архитектура часто встречается как структурный элемент в полиеновых макролидных антибиотиках [251], таких как микотоксины A и B, дермостатин и роксатицин. Группа Смита использовала описанный выше подход (например как пятикомпонентное сочетание) для синтеза псевдо-C_2-симмметричного трисацетонида (+)-**2-471** [252], который был использован Шрайбером и сотр. [253] в синтезе

Опыт	2-458	R^1	SiR_3	2-459	R^2	2-461	Выход, %
1	**a**	Me	TMS	**a**	H	**a**	71
2	**b**	$-(CH_2)_3-$	TMS	**a**	H	**b**	70
3	**c**	Me	TBS	**b**	Me	**c**	69
4	**d**	$-(CH_2)_3-$	TBS	**b**	Me	**d**	41
5	**c**	Me	TBS	**a**	H	**e**	51
6	**d**	$-(CH_2)_3-$	TBS	**a**	H	**f**	75

Схема 2.106. Синтез функционализированных циклопентанолов

Опыт	Субстрат 2-463	R	Продукт 2-468	Выход, %
1	(*R*)-**a**	Ph	(*S*,*S*)-**a**	65
2	(*R*)-**b**	pClC$_6$H$_4$	(*S*,*S*)-**b**	41
3	(*R*)-**c**	pMeC$_6$H$_4$	(*S*,*S*)-**c**	54
4	(*R*)-**d**	pOMeC$_6$H$_4$	(*S*,*S*)-**d**	63

Схема 2.107. Синтез энантиомерно чистых 1,5-диолов

R = H: микотицин A (**2-470a**)
R = Me: микотицин B (**2-470b**)

(+)-**2-471**

несколько стадий

2-472

59%

а) 2.5 экв. (–)-**2-456d**, *t*BuLi, Et_2O
–78 °C → –45 °C, 1 ч
б) 2.3 экв. (–)-**2-473**, Et_2O
–78 °C → –25 °C, 1 ч
с) **2-474**, HMPA, THF, –78 °C → к.т., 3 ч

(–)-**2-473** **2-458d** **2-474** **2-458d** (–)-**2-473**

Схема 2.108. Синтез триацетонида для получения (+)-микотицина A (**2-470a**)

(+)-микотицина A (**2-470a**) (схема 2.108). Литиирование 2.5 экв. дитиана **2-458d** с последующей обработкой 2.3 экв. (–)-бензилглицидилового эфира (**2-473**) и прибавление диэпоксипентана **2-474** в присутствии HMPA или DMPU привело к защищенному диолу **2-472** с 59%-ным выходом.

Вейгель и сотр. нашли интересный путь к энантиомерно чистым бензо[*f*]хинолинонам, используя последовательность S_N-алкилирование металлоенамина/лактамизация/присоединение по Михаэлю [254]. Для стереоселективного образования гетероцикла был использован в качестве вспомогательного соединения энантиомерно чистый амин. Кроме того, как часть исследований, направленных к новому синтезу таксанового скелета, группа Блехерта описала домино-процесс раскрытие эпоксида/ретро-альдольное присоединение/гемиацетализация для формирования A,B-циклического фрагмента (схема 2.109) [255]. Так, субстрат **2-475** при обработке HCl

экв. HCl, MeCN, к.т.

56%

2-475 2-476

Схема 2.109. Расширение цикла для построения фрагмента скелета таксана

с расширением цикла и стереоселективно превратился в продукт **2-476** с общим выходом 56%.

Помимо эпоксидов, раскрытие циклов азиридинов и циклопропанов также используется как инициирующая стадия в трехкратных анионных домино-процессах. Так, группа Шипмана опубликовала протокол раскрытие азиридина/алкилирование енамида/гидролиз имина, заканчивающийся образованием 1,3-дизамещенных пропанонов [256]. Раскрытие циклопропанового кольца действием TMSI/$(TMS)_2NH$ в соединениях **2-477** и **2-481** с образованием циклобутановых производных **2-480** и **2-482** соответственно наблюдали Фукумото и сотр. (схема 2.110) [257]. Эти реакции, по-видимому, протекают через переходное состояние **2-478**, в котором иодид-анион атакует циклопропановый фрагмент. Происходящее при этом раскрытие цикла приводит к соответствующему силильному енольному эфиру **2-479** с подходящей структурой для последующей домино-реакции присоединение по Михаэлю/реакция типа альдольной.

Основанный на S_N-реакции домино-подход к клеродановому дитерпеноиду танабалину (**2-488**) [258] был описан группой Ватанабе (схема 2.111) [259]. Это природное соединение интересно тем, что проявляет высокую антифидантную активность против розового червя *Pectinophora gossypiella,* серьезного вредителя хлопчатника. Домино-последовательность, ведущая к замещенному *транс*-декалину **2-487**, ключевому фрагменту целевой структуры, индуцируется межмолекулярным алкилированием β-кетоэфира **2-484** иодалканом **2-483**, сопровождаемым внутримолекулярными присоединением по Михаэлю/альдольной конденсацией (аннелирование Робинсона), что приводит к бициклу **2-487** через интермедиаты **2-485** и **2-486**. В целом продукт **2-487** был получен с 82%-ным выходом с образованием трех новых связей С–С и двух новых асимметрических центров. Природный (–)-танабалин (**2-488**) доступен из **2-487** в еще несколько стадий.

Следующий пример завершает раздел о трехкратных анионных домино-процессах, инициированных S_N-реакцией. Как обсуждалось ранее в данном разделе (сс. 96–97), взаимодействие пятичленных циклических фосфониевых илидов с енонами, α,β-ненасыщенными эфирами и α,β-ненасыщенными тиоэфирами приводит к производным циклогептена или гидроазулена в домино-процессе реакция Михаэля/внутримолекулярная реакция Виттига. Эта последовательность протекает через жесткий фосфабициклический или фосфатрициклический интермедиат,

(1)

TMSI, $(TMS)_2NH$
DCE, 0 °C → к.т.

2-477 2-478 2-479 2-480

66%

(2)

TMSI, $(TMS)_2NH$
DCE, 0 °C → к.т.
67%

2-481 2-482

Схема 2.110. Домино-реакции циклопропилкетонов **2-477** и **2-481**

NaOMe
MeOH, 50 °C

2-483 2-484 2-485 2-486

82%

несколько стадий

2-487

(–)-танабалин (**2-488**)

Схема 2.111. Селективный синтез (–)-танабалина (**2-488**)

Схема 2.112. Образование циклопропанового производного **2-493**

поэтому продукты обычно образуются с хорошей стереоселективностью. Основываясь на этом наблюдении, Фудзимото и сотр. разработали новое доминопревращение, используя пятичленный илид оксосульфония **2-490**, полученный из соли **2-489** действием сильного основания (схема 2.112) [260].

Однако, как показано на схеме 2.112, реакция илида **2-490** с гекс-4-ен-3-оном (**2-491**) приводит не к ожидаемому циклогептену, а с 98%-ным выходом к циклопропановому производному **2-493**, т.е. происходит простое присоединение илида к кетону **2-491** с образованием интермедиата **2-492**, сопровождаемое разрывом пятичленного цикла по связи C–S. В этой реакции внутримолекулярное 1,3-нуклеофильное замещение, приводящее к продукту **2-493**, оказалось предпочтительнее, чем регенерация соответствующего илида, который необходим для реакции с кетогруппой. Тем не менее, если использовать субстраты, из которых енолят-анион типа **2-492** не образуется, желаемый домино-процесс может проходить (схема 2.113). Так, реакция соли **2-489** с кетоном **2-494a** в присутствии 2 экв. LiHMDS приводит к единственному стереоизомеру **2-498a** через предполагаемые интермедиаты **2-490** и **2-495**–**2-497** с выходом 23%.

При использовании замещенных α-метилен-β-ацетоксикетонов **2-494** с R = Me, Et, *i*-Pr, Ph и LiOBu-*t* как основания выход циклогептеноксидов **2-498** может быть значительно увеличен, вплоть до 77%, как в случае продукта **2-498b**. Кроме того, можно получать и циклооктеноксиды (хотя и с более низкими выходом и стереоселективностью), используя как исходное соединение шестичленный илид оксосульфония.

Другая группа трехкратных анионных домино-процессов включает начальное присоединение отличных от енолятов нуклеофилов к электрофильному центру, такому как карбодиимид, изоцианат, альдегид, или родственная группировка. Например, группа Волонтерио и Занда наблюдала, что активированные α,β-ненасыщенные карбоновые кислоты претерпевают домино-процесс присоединение карбоксильной группы/аза-михаэлевское замыкание цикла/перегруппировка Димрота карбодиимидов, приводя с хорошим выходом к N,N-дизамещенным гидантоинам [261]. Тетроновые кислоты,

2-498

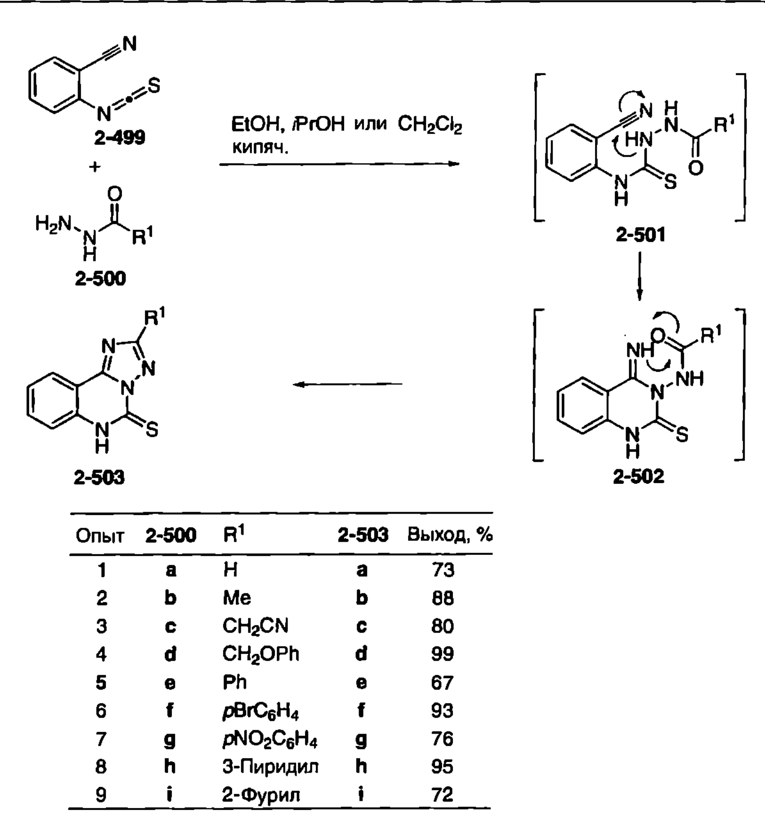
a: R^1 = Me, R^2 = H: 23%
b: R^1 = *i*Pr, R^2 = Ph: 77%
с LiOBu-*t* как основанием

Схема 2.113. Синтез циклогептановых производных

подкласс β-гидроксибутенолидов, могут быть получены последовательностью двукратное присоединение/реакция Михаэля, описанной группой Гарсия-Телладо [262]. Церхер и сотр. сообщили о получении α-замещенных γ-кетоэфиров из β-кетоэфиров новым процессом удлинения цепи, который включает домино-процесс циклопропанирование/перегруппировка/альдольное присоединение [263]. Кроме того, простой и эффективный домино-протокол для синтеза 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5(6*H*)-тионов **2-503** был опубликован Лангером и сотр. (схема 2.114) [264]. Разработка эффективных синтезов таких соединений интересна из-за их выраженной биологической активности. Например, 1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолины проявляют антигипертоническую активность [265]; антиревматическая и анти-анафилактическая активность была обнаружена у 3-гетарил-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хиназолинов [266], а 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хиназолины обладают антиастматической, транквилизирующей и нейростимулирующей активностью [267].

Образование соединения **2-503** протекает через присоединение гидразида **2-500** к центральному углеродному атому изотиоцианата **2-499**. Последующая циклизация атакой гидразидного азота в образовавшемся **2-501** на нитрильную группу дает интермедиат **2-502**. Еще одна атака, теперь образовавшегося амидинового азота на карбонильную группу, сопровождаемая отщеплением молекулы воды, приводит к триазолохинолинам **2-503**.

Нуклеофильное присоединение к ацилсилану, сопровождаемое 1,2-перегруппировкой Брука и заключительным захватом получившегося карбаниона ацилированием или межмолекулярным присоединением по Михаэлю, приводит к полезным строительным блокам. Согласно публикации Джонсона и сотр., высокофункционализированные несиммметричные производные



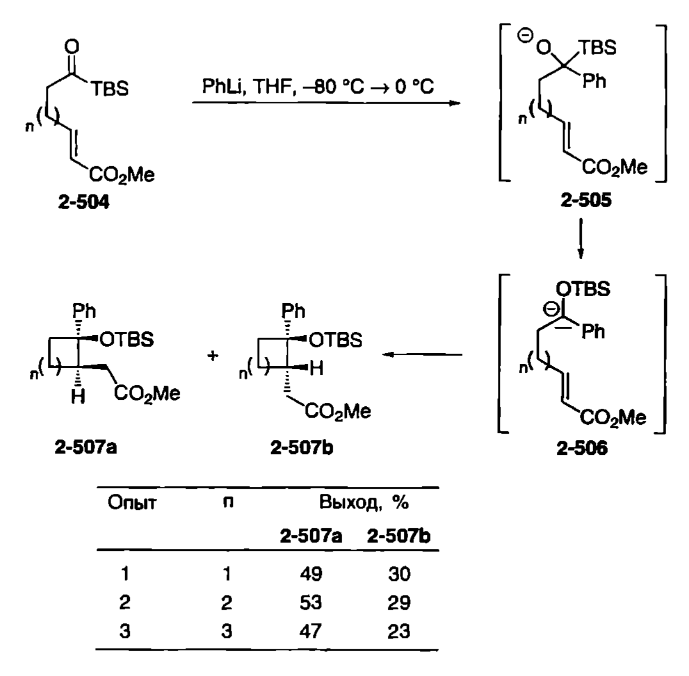
Опыт	2-500	R^1	2-503	Выход, %
1	a	H	a	73
2	b	Me	b	88
3	c	CH_2CN	c	80
4	d	CH_2OPh	d	99
5	e	Ph	e	67
6	f	pBrC_6H_4	f	93
7	g	$p$$NO_2C_6H_4$	g	76
8	h	3-Пиридил	h	95
9	i	2-Фурил	i	72

Схема 2.114. Синтез 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5(6*H*)-тионов **2-503**

малоновой кислоты доступны этим путем [268]. Кроме того, как описали Такеда и сотр., замещенные четырех–шестичленные карбоциклы **2-507** могут быть приготовлены из эфиров **2-504** реакцией с PhLi через интермедиаты **2-505** и **2-506** (схема 2.115) [269].

Более того, группа Шаумана сообщила, что литиированные силилтиоацетали реагируют не только с эпоксидами, но и с ω-бромалкилизоцианатами с образованием лактамов [270].

Трехкратные анионные домино-процессы могут быть также инициированы реакцией конденсация нуклеофила с карбонильной или карбоксильной группировкой. Для этого подхода опубликовано много различных примеров. Баллини, Петрини и сотр. сконструировали 2,3-дизамещенные (*E*)-4-алкилиденциклопент-2-ен-1-оны, используя последовательность альдольная конденсация/присоединение по Михаэлю/элиминирование [271], в то время как группа Танабе приготовила функционализированные О-гетероциклы, используя свою комбинацию конденсация Кляйзена/альдольное присоединение/лактонизация [272]. Применимость таких инициированных конденсацией доминопроцессов в синтезе природных соединений была показана группой Ёды



Опыт	n	Выход, %	
		2-507a	2-507b
1	1	49	30
2	2	53	29
3	3	47	23

Схема 2.115. Синтез четырех-шестичленных карбоциклов

в последовательности HWE/присоединение по Михаэлю/лактонизация для получения трилобатина [273], а также группой Чемберлина в их подходе образование лактама/иодирование/S_N-циклизация как части полного синтеза дайсигербаина [274]. Группа Джоржи-Рено и Хуссона сообщила о трехкомпонентной методологии реакция Кнёвенагеля/присоединение по Михаэлю/циклизация [275]. Использование этого процесса сделало возможным быстрый доступ к аза-аналогам подофиллотоксина **2-509** (схема 2.116).

Синтез аналогов подофиллотоксина (**2-508**) важен потому, что само это соединение дает серьезные побочные эффекты при лечении новообразований человека. До сих пор никаких новых аналогов не имеется на рынке, хотя по различным причинам такие аза-аналоги, как **2-509**, представляют большой интерес [276]. Синтез этих соединений совершенно несложен; простое нагревание смеси тетроновой кислоты (**2-512**), подходящего бензальдегида **2-511** и производного анилина **2-510** в MeOH в течение 10 мин дает желаемые соединения **2-509** с хорошими выходами (схема 2.117).

Предполагается, что при образовании **2-509** сначала происходит конденсация Кнёвенагеля бензальдегидов **2-511** и тетроновой кислоты **2-512**, и это сопровождается генерированием гемиаминаля с анилином **2-510** и электрофильным замещением.

Недавно Титце и сотр. был описан высокоэффективный синтез эритринового и В-гомоэритринового скелета с использованием трехстадийной домино-последовательности конденсация/образование иона иминия/циклизация иона

подофиллотоксин (**2-508**) 4-аза-2,3-дегидроподофиллотоксин (**2-509a**)

Схема 2.116. Подофиллотоксин и его аза-аналог

2-510 2-511 2-512 2-509

Опыт	2-509	R^1	R^2	Ar	Выход, %
1	a	6,7-метилендиокси	H	3,4,5-триметоксифенил	92
2	b	6,7-метилендиокси	Me	3,4,5-триметоксифенил	80
3	c	6,7-метилендиокси	$Me_2N(CH_2)_3{\cdot}HCl$	3,4,5-триметоксифенил	45
4	d	6-гидрокси	H	3,4,5-триметоксифенил	63
5	e	6,7-диметокси	H	3,4,5-триметоксифенил	94
6	f	7,8-бензо	H	3,4,5-триметоксифенил	59
7	g	6,7-метилендиокси	H	2,3,4-триметоксифенил	83
8	h	6,7-метилендиокси	H	2-пиридил	78

Схема 2.117. Трехкомпонентная домино-реакция, ведущая к аза-аналогам подофиллотоксина (**2-508**)

иминия с участием $AlMe_3$ (схема 2.118) [277]. Эритриновые алкалоиды [278], такие как эрисодин (**2-520**), являются широко распространенным классом природных соединений с высокой биологической активностью [279]. Многие соединения этого семейства проявляют курареподобную активность, а также действуют как депрессанты по отношению к центральной нервной системе [280]. Как исходные соединения для их структурного ядра используют первичные амины **2-516** и енолацетаты **2-515**, легко получаемые из кетоэфира **2-513**.

Для синтеза тетрацикла **2-519** амины **2-516** сначала обрабатывают $AlMe_3$ в бензоле при комнатной температуре и после добавления енолацетатов **2-515**, легко доступных из реагентов **2-513** и **2-514**, нагревают до кипения. Исследования механизма с использованием спектроскопии ЯМР показали, что сначала образуется металлированный амид **2-517**. Последний затем превращается в ион N-ацилиминия **2-518**, который претерпевает

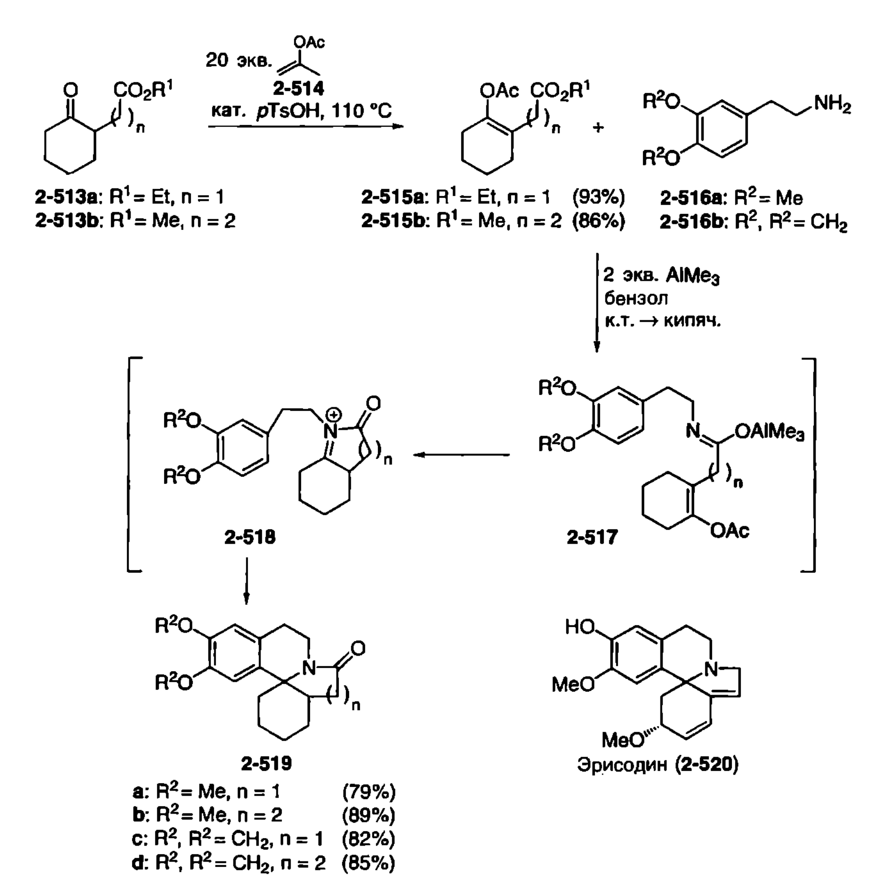
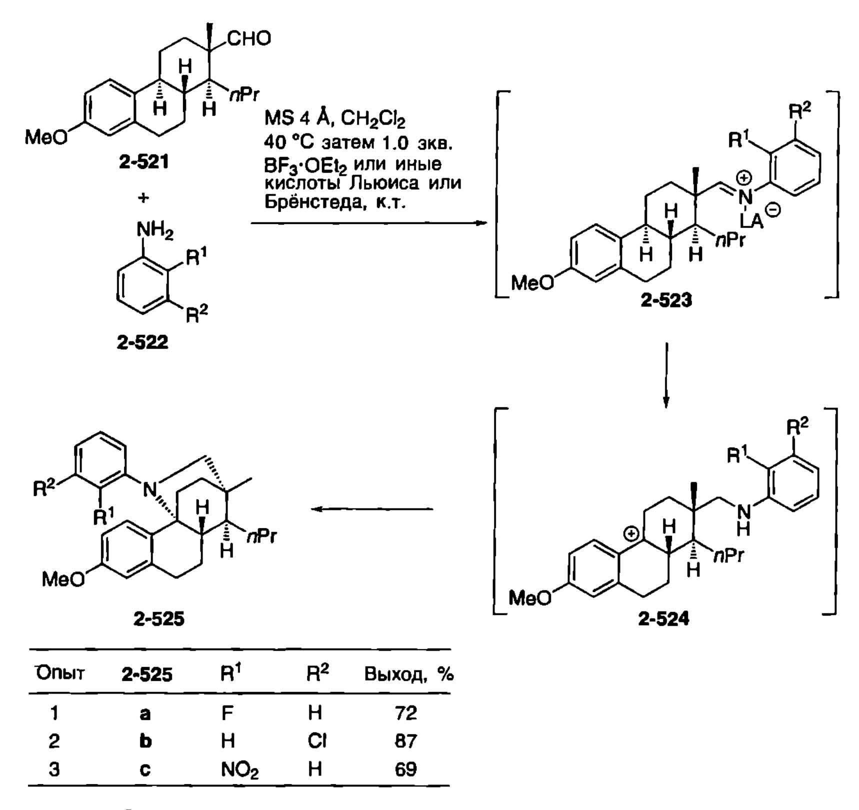


Схема 2.118. Синтез эритринового и гомоэритринового скелета

электрофильное замещение. В целом в домино-процессе селективно образуются три новые связи и алкалоидный скелет **2-519** получается с очень хорошими выходами 79–89%. Интересно, что использование кетоэфиров **2-513** взамен **2-515** не приводит к желаемым продуктам **2-519**.

Ряд уникальных 9,13-мостиковых D-секоэстроновых алкалоидов типа **2-525** был получен обработкой 3-метокси-16,17-секоэстра-1,3,5(10)-триен-17-аля (**2-521**) производными анилина **2-522** в присутствии различных кислот Льюиса и Брёнстеда в совместном исследовании групп Шнайдера, Вёльфлинга и Титце (схема 2.119) [281]. В этом превращении после образования иона иминия **2-523** происходит интересный 1,5-сдвиг гидрид-иона с образованием карбокатиона **2-524**, который реагирует со вторичным амином, образовавшимся из имина. Это превращение дает хорошие выходы, только если в анилиновой компоненте **2-522** имеется электроноакцепторная группа.



Опыт	2-525	R^1	R^2	Выход, %
1	a	F	H	72
2	b	H	Cl	87
3	c	NO_2	H	69

Схема 2.119. Синтез стероидных алкалоидов

Образование иона иминия **2-530** предполагается также Хини и сотр. в синтезе тетрагидро-β-карболина **2-531** (схема 2.120) [282]. В этом синтезе нагревание раствора триптамина (**2-526**) и ацеталя **2-527** в присутствии 10 мол.% $Sc(OTf)_3$ сначала дает N,O-ацеталь **2-528**, который затем приводит к лактаму **2-529** и далее к иону иминия **2-530** элиминированием метанола. Последней стадией является хорошо известная циклизация Пикте–Шпенглера, приводящая к конечному продукту **2-531** с выходом 91%.

Кроме триптамина **2-526** были также использованы триптофан и 3,4-диметокси-β-фенилэтиламин. Последний привел к тетрагидроизохинолину, но выходы были намного ниже.

В конце этого раздела обсудим основанные на карболитиировании домино-процессы, в которых из исходного органолитиевого соединения и алкена образуются связь и новое литиевое соединение. Новое литиевое соединение может реагировать с другой двойной или тройной связью С–С и в завершение с электрофилом, как представлено на схеме 2.121 [283].

Бейли и сотр. опубликовали протекающую по этой схеме домино-циклизацию алкадиениллитиевых соединений **2-533** и **2-538**, полученных из соответствующих алкилиодидов **2-532** и **2-537** (схема 2.122) [284].

Схема 2.120. Катализируемое $Sc(OTf)_3$ домино-взаимодействие **2-526** и **2-527**

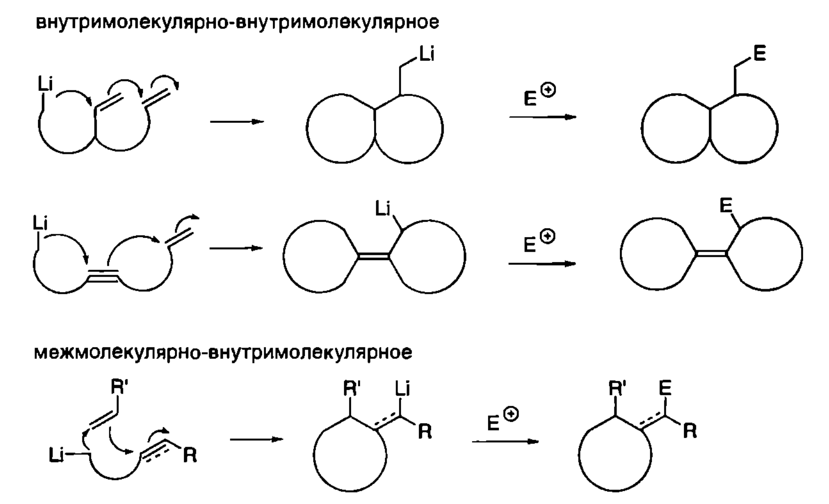
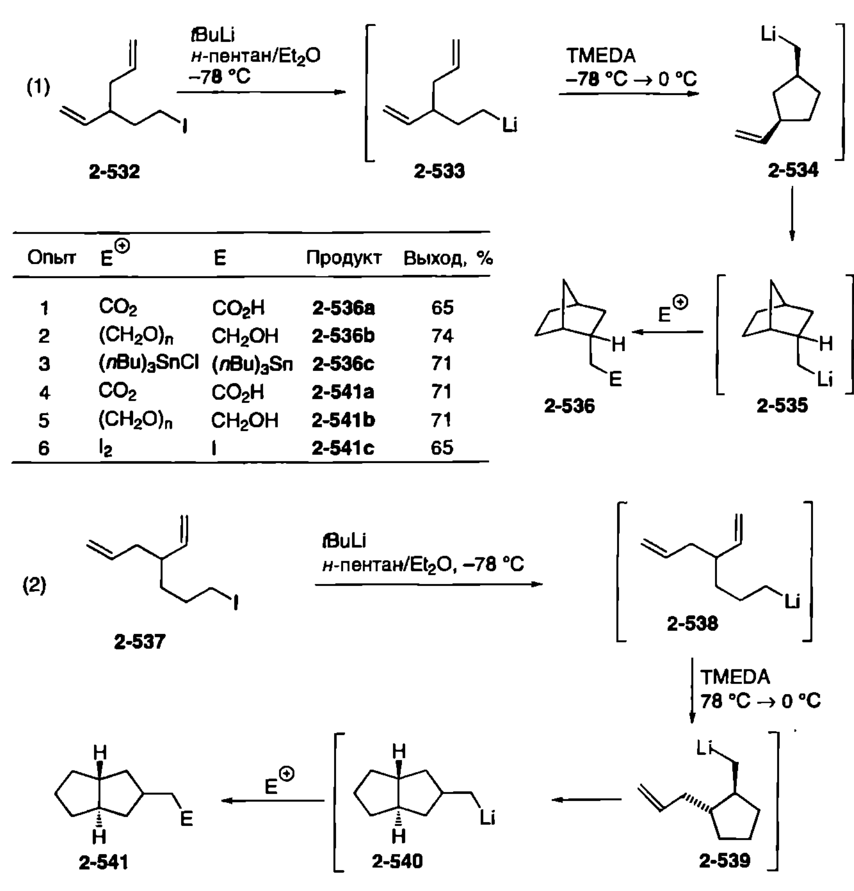


Схема 2.121. Общий принцип меж- и внутримолекулярных домино-карболитиирований

Эти реакции протекают через два последовательных стерео- и региоселективных 5-*экзо*-триг-замыкания циклов, давая бициклические алкильные производные лития типа **2-535** и **2-540** через интермедиаты **2-534** и **2-539** соответственно. Последующее использование этих литийорганических соединений присоединением электрофила приводит к 10-замещенным бицикло[2.2.1]-гептанам **2-536** и *транс*-бицикло[3.3.0]октанам **2-541** с выходом 65–74%.

В более позднем сообщении О'Шиа и сотр. описали родственный процесс, ведущий к замещенным индолам **2-544** и **2-545** посредством



Опыт	$E^{\oplus}$	E	Продукт	Выход, %
1	CO_2	CO_2H	**2-536a**	65
2	$(CH_2O)_n$	CH_2OH	**2-536b**	74
3	$(nBu)_3SnCl$	$(nBu)_3Sn$	**2-536c**	71
4	CO_2	CO_2H	**2-541a**	71
5	$(CH_2O)_n$	CH_2OH	**2-541b**	71
6	I_2	I	**2-541c**	65

Схема 2.122. Синтез бицикло[2.2.1]гептанов **2-536** и *транс*-бицикло[3.3.0]октанов **2-541**

внутримолекулярного присоединения алкиллития к стирольной двойной связи и реакции образовавшегося интермедиата **2-543** с подходящим электрофилом (схема 2.123) [285]. При использовании ДМФА образовывались незамещенные по С-2 индолы **2-544**, а с нитрилами соответствующие замещенные индолы **2-545**.

Последняя группа трехкратных анионных домино-процессов, описываемая здесь, включает превращения с элиминированием как инициирующей стадией, которая сопровождается двумя присоединениями по Михаэлю или замещениями. Так, как описали Бенетти и сотр., реакция защищенного нитроспирта **2-546** с α,β-непредельными γ-аминоэфирами **2-547** в EtOH при комнатной температуре дает пирролидины **2-548** как индивидуальные изомеры (за исключением примера 1) с выходами от хороших до очень хороших (схема 2.124) [286]. Первой стадией в этом домино-процессе является образование α,β-ненасыщенного нитросоединения, которое реагирует

2-542

R^3Li, Et_2O, –78 °C или -25 °C
с TMEDA

2-543

1) DMF, –78 °C
2) 2 M HCl, THF, к.т.

1) R^4CN, –25 °C
2) 12 M HCl, EtOAc, к.т.

2-544a: R^1= H, R^2= Boc, R^3= *n*Bu (84%)
2-544b: R^1= 5-Me, R^2= Bn, R^3= *t*Bu (70%)

2-545a: R^1= H, R^2= H, R^3= *t*Bu, R^4= Ph (65%)
2-545b: R^1= 5-Me, R^2= Bn, R^3= *t*Bu, R^4= Ph (51%)

Схема 2.123. Синтез индолов домино-процессом карболитиирование/присоединение/циклизация

2-546 + **2-547** —EtOH, к.т.→ **2-548**

Опыт	2-546	R^1	2-547	R^2	2-548	Выход, %
1	a	H	a	H	a	90[a]
2	b	CH_2OH	b	CH_2OH	b	90
3	b	CH_2OH	c	CH_2OTBS	c	75
4	c	CH_2–(1,3-диоксолан-2-ил)	c	CH_2OTBS	d	76
5	d	изопропенил	b	CH_2OH	e	88

[a] Соотношение *транс*/*цис* 20:1.

Схема 2.124. Домино-процесс элиминирование/двукратное присоединение по Михаэлю

с аминогруппой эфира **2-547**. Пирролидин **2-548e** был использован как субстрат для синтеза природного соединения α-каиновой кислоты [286, 287].

Другой пример, принадлежащий к классу инициированных элиминированием домино-процессов, описали Гурджар и сотр. в их синтезе

Схема 2.125. Последовательность двукратное элиминирование/нуклеофильное замещение в синтезе соединения **2-554**

2,5-дизамещенного тетрагидрофурана **2-554** [288]; это соединение является потенциальным противоастматическим лекарством (схема 2.125) [289].

Предполагается, что субстрат **2-549** претерпевает двустадийное элиминирование после литиирования с образованием соединения **2-552** через интермедиаты **2-550** и **2-551**. Завершающей стадией является внутримолекулярное замещение, дающее тетрагидрофуран **2-553**, который был далее превращен в желаемое биологически активное соединение CMI-977 (также называемое LDP-977) (**2-554**).

2.1.2. Четырехкратные и более многостадийные анионные процессы

Как указывалось во введении, качество домино-процесса можно соотнести с числом стадий и возрастанием сложности молекулы по сравнению с исходной. Действительно, известны анионные превращения, которые состоят из четырех и даже пяти стадий, протекающих в одинаковых реакционных условиях. Снова большинство таких превращений начинаются с присоединения по Михаэлю.

Четырехкратный анионный домино-процесс присоединение по Михаэлю/альдольная реакция/присоединение по Михаэлю/альдольная реакция был использован Ку и сотр. для синтеза бицикло[3.3.1]нонанов. Они использовали 2 экв. дешевого этилацетоацетата и 1 экв. простого α,β-ненасыщенного

альдегида [290]. Различные замещенные дигидрохинолины были сконструированы по протоколу присоединение по Михаэлю/альдольная реакция/элиминирование/алкилирование Фриделя–Крафтса группой Весселя [291]. Впечатляющий результат в этой области, а именно построение индольного производного **2-557**, которое представляет собой центральное ядро манзаминов, был опубликован Марко и сотр. [292]. Манзамины А (**2-555**) и В (**2-556**) являются членами уникального семейства индольных алкалоидов, которые были выделены из губок родов *Haliclona* и *Pelina* (схема 2.126) [293].

Конденсация аминометилиндола **2-558** с акролеином по схеме Михаэля с последующей реакцией HWE с фосфонатами **2-560** дала кетон **2-561**, который циклизовался в основных условиях с образованием желаемого продукта **2-566** через интермедиаты **2-562–2-565** с выходом 55% (схема 2.127). Эта же последовательность реакций была проведена постадийно, дав значительно меньший выход. Это еще раз демонстрирует преимущество стратегий домино перед обычными методами.

Эта реакция возможна с различными N-защитными группами, а также с различными замещенными β-кетофосфонатами. Во всех случаях тетрациклические структуры были получены в виде единственных изомеров, однако с нежелательным по сравнению с природными структурами *транс*-сочленением колец А и В.

В своем синтезе спироциклопропанированных оксазолинов (см. раздел 2.1) группа де Мейере сначала неожиданно получила циклобутен-аннелированные пиримидоны **2-569** в реакции циклопропилиденового производного **2-567** с амидинами **2-568**. В этом четырехкратном анионном превращении происходит присоединение по Михаэлю с образованием циклопропана **2-570**, сопровождаемое изомеризацией в циклобутенкарбоксилат **2-572** и в финале лактамизацией (схема 2.128] [294].

Четырехкратная анионная последовательность, которая инициирована не реакцией Михаэля, а альдольной реакцией, была описана группой Сугиноме и Ито (схема 2.129) [295]. В этом подходе борилаллилсилан **2-573** селективно реагировал в присутствии $TiCl_4$ с двумя различными альдегидами,

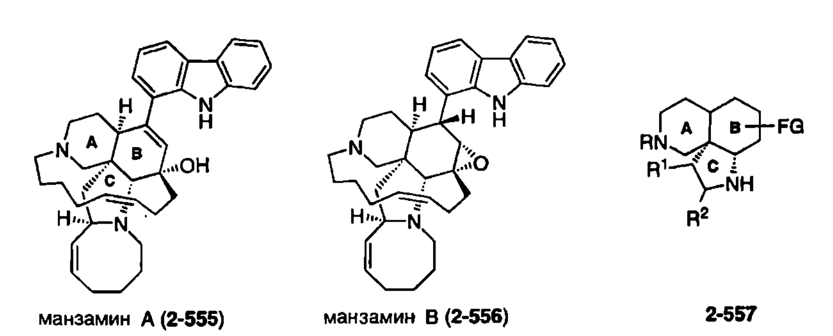


Схема 2.126. Манзамины А (**2-555**) и В (**2-556**) – члены уникального семейства индольных алкалоидов

CHO
DBU, THF, 0 °C
2-558
2-559
(MeO)$_2$P(O)CH$_2$C(O)CH$_2$R^2 2-560
к.т.
KO*t*Bu, к.т.
2-561
2-562
2-563
2-564
2-565
2-566

8 примеров: 35–60%
R^1= PMB, R^2= бутил: 60%

Схема 2.127. Синтез ядра манзаминовых алкалоидов

Et$_3$N, диоксан, к.т., 2 сут
57–84%
R = H, *p*MePh, NMe$_2$
2-567
2-568
2-569
2-570
2-571
2-571
2-572

Схема 2.128. Синтез циклобутен-аннелированных пиримидонов

Схема 2.129. Стереоселективный синтез *транс*-1,2-бензоксаокталинов

которые последовательно были добавлены в реакционную смесь. Сначала происходит катализируемое кислотой Льюиса аллилирование альдегида силаном **2-573** с образованием гомоаллильного спирта, который реагирует со вторым альдегидом, образуя ион оксения **2-574**. Последовательность завершается циклизацией Принса иона **2-574** и внутримолекулярным алкилированием Фриделя–Крафтса в интермедиате **2-575** с образованием *транс*-1,2-бензоксаокталинов **2-576** в виде единственных диастереомеров.

Фурофурановые лактоны были сконструированы Эндерсом и сотр. процессом кислотный гидролиз/расщепление лактона/образование гемиацеталя/лактонизация [296]. Кроме того, группа Сюй сообщила об эффективном синтезе 2-гидроксипирано[3,2-*c*]хинолин-5-онов при использовании стратегии конденсация Кнёвенагеля/присоединение по Михаэлю/циклизация/гидролиз [297]. Быстрый выход к остову бенз[*b*]индено[2,1-*e*]пиран-10,11-диона (**2-579**) был достигнут группой Ручиравата [298], исходя из легкодоступного предшественника **2-577**, который в основных условиях претерпевает перегруппировку Бейкера–Венкатарамана с образованием интермедиата **2-578** (схема 2.130). Циклизация последнего приводит к продукту **2-579**. Следует отметить, что у родственного ему соединения была найдена слабая активность против обратной транскриптазы вируса типа 1 иммунодефицита человека (HIV-1 RT) [299].

Группа Бейли разработала четырехкратный анионный домино-подход, ведущий к N-аллил-3,4-дизамещенному индолину **2-582** из производного анилина **2-580** (схема 2.131) [300]. Центральной стадией служило образование арина при обработке 2-фтор-N,N-диаллиланилина (**2-580**) *н*-BuLi с последующим региоселективным межмолекулярным присоединением *н*-BuLi с образованием интермедиата **2-581**. Последний затем циклизуется в новое литийорганическое производное, которое перехватывают добавленным TMSCl.

Схема 2.130. Домино-реакция, включающая перегруппировку Бейкера–Венкатарамана, для получения диона 2-579

Другой начинаемый элиминированием четырехкратный анионный домино-процесс описали Риш и сотр. [301]. Эти авторы синтезировали полициклические бипиридиновые структуры типа **2-585** (схема 2.132), которые потенциально полезны как лиганды для систем гость–хозяин или интересные строительные блоки для супрамолекулярных конструкций [302]. Процесс сочетает элиминирование амина из соединения **2-584** и присоединение по Михаэлю к енольной форме второго исходного соединения, **2-583**, сопровождаемые конденсацией с NH_3, происходящим из добавленного NH_4Ac, и приводит к продукту **2-585**.

Исходя из полученного из фурана субстрата **2-586**, Мец и сотр. разработали уникальный индуцированный литиевым основанием четырехкратный анионный домино-процесс раскрытие цикла/алкоксидом направленное 1,6-присоединение/алкилирование/десульфуризация, заканчивающийся генерированием метиленциклогексенолов **2-588** (схема 2.133) [303]. Реакция предположительно включает образование циклогексадиенолята, который реагирует со второй молекулой R^3Li, давая аллильный анион **2-587**; последний теперь способен реагировать с последовательно добавленным ICH_2MgCl. Образовавшийся интермедиат затем претерпевает экструзию SO_2, давая продукт **2-588**.

Как последний пример четырехкратных анионных домино-процессов приведем синтез нового аналога **2-592** антибактериального хинолинового производного А-57,207 (**2-593**) [304] группой Кима (схема 2.134) [305].

Эта реакция начинается с образования смешанного ангидрида и ацетата при обработке кислоты **2-589** избытком уксусного ангидрида при 80 °С. Далее следуют конденсация Дикмана с образованием **2-590** и внутримолекулярная

Схема 2.131. Синтез индолинов

Схема 2.132. Синтез аннелированных бипиридинов

Схема 2.133. Синтез метиленциклогексенолов

перегруппировка/присоединение по Михаэлю/ретро-присоединение по Михаэлю, давая желаемое тетрациклическое соединение **2-592** через интермедиат **2-591** с общим примечательным выходом 92%.

Наконец, мы обращаемся к процессам, которые объединяют более четырех независимых анионных стадий. В этом направлении Шефер и сотр. разработали (кроме нескольких двух- и одной трехкратной последовательностей имино-альдольная реакция/лактамизация) шестиступенчатую анионную реакцию соединений **2-594** и **2-595**, приводящую к трициклическому пирролидоновому производному **2-596** в виде единственного диастереомера с выходом 17% схема 2.135) [306]. Использованный C_6-синтон, триметиловый эфир аконитовой кислоты (**2-594**), был получен как побочный продукт производства сахара или дегидратацией лимонной кислоты, и он выглядит

2-589 2-590 2-591 2-592 A-57,207 (2-593)

Схема 2.134. Синтез нового аналога A-57,207 (2-593)

2-594 2-595 2-596

R = 2-пиридил

Схема 2.135. Синтез сложного трициклического пирролидонового производного

очень перспективным в контексте домино-реакций, так как объединяет пять функциональных групп: одну потенциально донорную группу, а именно легко депротонируемую метиленовую группу, и четыре акцепторных группы (одна электрофильная двойная связь и три сложноэфирных функции).

Для приготовления бензо[*b*]циклопропа[*d*]пирана **2-599** Охта и сотр. обработали 3-этоксикарбонилкумарин (**2-597**) метилидом диметилсульфоксония (**2-598**), полученным из иодида триметилсульфоксония и NaH (схема 2.136) [307]. Выделенный продукт оказался не циклопропа[*c*]кумарином **2-599**, а неожиданным производным циклопента[*b*]бензофурана **2-600**, вероятно, образующимся из пирана **2-599**.

Вдохновленные этим случайным результатом и узнав, что циклопента[*b*]-бензофурановый фрагмент встречается в структурах природных соединений, например в аплизинах [308] и рокагламидах [309], а также в аналогах природных соединений, например в бензопростациклинах [310], авторы находки

Схема 2.136. Синтез циклопента[*b*]бензофурана **2-600**

изучили поведение целого ряда производных кумарина с необходимой электроноакцепторной группой в позиции 3 в условиях представленной на схеме 2.136 реакции. В большинстве случаев были выделены соответствующие циклопента[*b*]бензофураны с выходами от приемлемых до очень хороших.

Возможный механизм реакции образования фурана **2-600** представлен на схеме 2.137. Реакция первоначально образовавшегося циклопропанового производного **2-599** с метилидом диметилсульфоксония (**2-598**) приводит к циклопропану **2-601**, в котором происходит раскрытие цикла и сдвиг протона с образованием интермедиата **2-603** через **2-602**. Затем следует присоединение по Михаэлю, дающее пентанон **2-604**, и S_N-типа экструзия DMSO, с образованием продукта **2-600**. Следует полагать, что первично образующееся циклопропановое производное **2-599** нестойко в условиях реакции вследствие активации двумя электроноакцепторными группами, и потому начинается каскад реакций.

Недавно этот метод был использован для синтеза рацемического линдерола А [311], выделенного из свежей коры *Lindera umbellata.* Для этого соединения обнаружена высокая активность в ингибировании биосинтеза меланина культивируемыми клетками меланомы морской свинки без проявления цитотоксичности или поражения кожи [312].

Схема 2.137. Предполагаемый механизм образования бензофурана **2-600**

Схема 2.138. Синтез трис(тетрагидрофурана)

Последним примером в этом разделе служит синтез трис(тетрагидрофурана) **2-606**, описанный группой Рихновского [313]. В нем трис(сульфат) **2-605** был превращен в продукт **2-606** простым нагреванием в смеси MeCN и H_2O (схема 2.138). Эта домино-реакция, вероятней всего, инициируется удалением защитной группы первичного гидроксила, который затем атакует соседнюю сульфонатную группировку в S_N2-реакции, давая первый фурановый фрагмент. В условиях реакции образовавшийся ациклический сульфат гидролизуется, освобождая вторичный гидроксил, который затем атакует следующую соседнюю сульфатную группировку. В целом последовательность S_N2/гидролиз проходит три раза, давая в конце единственный изомер поли(тетрагидрофурана) **2-606** с выходом 93%.

И как самый последний пример в этом разделе можно упомянуть синтез клаволонина [314] группой Эванса [315]. В нем функционализированная линейная углеродная цепь была превращена в полициклическую структуру природного соединения многократной анионной домино-реакцией.

2.1.3. Двух- и трехкратные анионные процессы, сопровождаемые неанионным процессом

В этом разделе описываются домино-процессы, которые сочетают две или три стадии анионных реакций с последующим неанионным превращением.

Для трехстадийных домино-реакций найдены только комбинации с перициклической реакцией. В этой области группа Шоберта использовала последовательность присоединение/олефинирование Виттига/перегруппировка Кляйзена для синтеза полностью замещенных бутенолидов [316]. Путь трансформация Кори–Квятковского/HWE/реакция Дильса–Альдера был разработан группой Коллиньона (схема 2.139) [317]. Используя этот подход, они смогли приготовить производные **2-611** миканециновой кислоты (**2-612**), выделенной из *Mikanoidine* [318] или *Sarracine* [319] терпеноидной дикарбоновой кислоты. Обработка аллилфосфонатов **2-607** избытком LDA с последующим прибавлением этилхлорформиата и затем формальдегида привела к неустойчивому интермедиату **2-609**, который спонтанной димеризацией по Дильсу–Альдеру превратился в продукт **2-611**. Высокая регио- и стереоселективность этого циклоприсоединения может быть объяснена переходным состоянием **2-610**.

Схема 2.139. Образование производных миканециновой кислоты

Комбинация переэтерификации и внутримолекулярной гетеро-реакции Дильса–Альдера, которую разработали Вада и сотр., позволила диастереоселективно построить конденсированные гидропиранопираны **2-616** (схема 2.140) [320]. Этот процесс состоит в 1,4-присоединении спиртов **2-614**, содержащих диенофильную группу, к β-алкоксизамещенным α,β-непредельным кетонам **2-613**, сопровождаемым элиминированием MeOH с образованием оксабутадиена **2-615**, в котором происходит [4+2]-циклоприсоединение. Получающиеся циклоаддукты **2-616** обычно могут быть выделены как индивидуальные изомеры и с хорошими выходами [320a].

	2-613		2-614		2-616
Опыт	R^1	R^2	R^3	R^4	Выход, %
1	H	CO_2Me	H	H	70
2	C(O)Me	Me	H	H	76
3	C(O)Me	Me	Me	H	72
4	H	CO_2Me	Me	Me	63

Схема 2.140. Домино-процесс переэтерификация/внутримолекулярная гетеро-реакция Дильса–Альдера

NH_2

R 2-617

+

2-618
a: n = 1
b: n = 2

10–20 мол.% $InCl_3$
H_2O, к.т. или 50 °C

2-619

+

2-620
R = Me, OH, CN
выход 30–90%
ds: 34:66–96:4

Схема 2.141. Синтез тетрагидрохинолинов

Этот домино-процесс может протекать с участием комплекса меди с (*S*,*S*)-*t*-Bu-бис(оксазолином) в качестве катализатора и давать продукт **2-616** с прекрасной энантиоселективностью (*ee* 97–98%) [320b, c]. Найдено, что при этом обязательно использование молекулярных сит (5Å). Вада и сотр. сообщили также о родственной процедуре переэтерификация/1,3-диполярное циклоприсоединение, дающей путь к *транс*-сочлененным бициклическим γ-лактонам [321].

Группа Ли приготовила серию замещенных производных 2-(гидроксиалкил)-тетрагидрохинолинов **2-619** и **2-620** из анилинов **2-617** и циклических енольных эфиров **2-618** в присутствии каталитических количеств $InCl_3$ (схема 2.141) [322]. Хорошие выходы (73–90%) были получены с незамещенным или донорнозамещенными анилинами.

Можно предположить, что в присутствии $InCl_3$ и воды циклические енольные эфиры **2-618** образуют гидроксиальдегид, который реагирует с анилином, давая ароматический ион иминия. Этот ион представляет собой электронодефицитный 1,3-диен, который может вступать в гетеро-реакцию Дильса–Альдера [323] с другой молекулой эфира **2-618**, образуя смесь диастереомерных тетрагидрохинолинов **2-619** и **2-620**.

Описанный подход к этому фармацевтически важному классу соединений [324] годом позже был использован Бонне-Делпоном и сотр. [325]. Интересно, что авторы использовали как растворитель гексафторизопропанол (HFIP) и смогли провести домино-процесс без добавления кислоты Льюиса (типа $InCl_3$) как катализатора благодаря кислотным свойствам HFIP (pK_a = 9.3) [326]. Кроме дигидрофурана и дигидропирана были также использованы ациклические енольные эфиры.

Необычные гексациклические тетрагидро-β-карболины **2-625** были построены из триптамина (**2-621**) и фуранов **2-622** группой Паулваннана с использованием трех анионных превращений и последующей внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера (схема 2.142) [327]. После конденсации с образованием индола **2-623** реакция с малеиновым ангидридом приводит к иону иминия **2-624,** который вступает в электрофильное ароматическое замещение и внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера,

бензол, к.т.
60–80%
R^1= H, Me, CH_2OAc
R^2= H, Me
CH_2Cl_2, к.т.
2-621 2-622 2-623 2-624 2-625

Схема 2.142. Синтез гексациклических тетрагидро-β-карболинов

давая β-карболины **2-625**. Эти гексациклические соединения с жестким молекулярным скелетом и кислородным мостиком были получены с хорошими выходами и как единственные изомеры. В сумме в этой домино-последовательности генерируются пять асимметрических центров, включая один или два (в зависимости от R^1) четвертичных центра, и три цикла.

Хорошо известно, что азометинилиды, обычно получаемые *in situ*, являются хорошими субстратами для 1,3-диполярного циклоприсоединения. Группа Новикова и Хлебникова [328] генерировала такой 1,3-диполь реакцией образуемого из CBr_2F_2 (**2-626**) дифторкарбена с имином **2-627**. Циклоприсоединение полученного илида **2-629** к активированному алкину DMAD (**2-628**) привело к аддуктам **2-630**, из которых последующим дегидрофторированием были получены замещенные фторпирролы **2-631** (схема 2.143). Использованные имины могли содержать ароматические, гетероароматические и ненасыщенные углеродные заместители.

Штокман и сотр. [329] разработали направленный синтез трициклического соединение **2-636**, которое несколько похоже на спироциклическую часть структуры природного соединения галихлорина (**2-637**) [330]. При обработке симметричного кетона **2-633**, доступного в пять стадий из спирта **2-632**, гидрохлоридом гидроксиламина спиропиперидин **2-636** может быть получен с выходом 62% (схема 2.144). Предполагается, что после начального образования оксима **2-634** происходит присоединение по Михаэлю с созданием нитронного фрагмента в продукте **2-635**, который после внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения дает спиропиперидин **2-636**.

Другим анионным перициклическим домино-процессом является последовательность перегруппировка Пуммерера/1,3-диполярное циклоприсоединение/раскрытие цикла, приводящая от субстрата **2-638** к пиридону **2-639** (схема 2.145) [331]. Механизм таков: очень электрофильный

CBr_2F_2 + 2-627 + $MeO_2C-C\equiv C-CO_2Me$ → (nBu_4NBr, CH_2Cl_2, 45 °C) → [2-629] → [2-630] → 2-631

2-626 2-627 2-628

Опыт	2-627	R^1	R^2	2-631	Выход, %
1	a	Ph	pMeOC$_6$H$_4$	a	. 0
2	b	2-Фурил	Ph	b	6.
3	c	pBrC$_6$H$_4$	Ph	c	78
4	d	mNO$_2$C$_6$H$_4$	Ph	d	32
5	e	PhC≡C	Ph	e	42
6	f	(E)-PhCH=CH	Ph	f	41

Схема 2.143. Синтезы 2-фторпирролов домино-реакцией присоединение карбена/1,3-диполярное циклоприсоединение

2-632 → (5 стадий) → 2-633 → ($NH_2OH \cdot HCl$, NaOAc, MeOH, к.т.) → [2-634] → [2-635] → (62%) → 2-636

(+)-галихлорин (2-637)

Схема 2.144. Синтез трициклического спиропиперидина **2-636**

Схема 2.145. Общий метод построения пиридонов типа **2-639**

ион α-ацилтиения **A**, генерируемый из имидосульфоксида **2-638**, быстро реагирует с соседней имидной группой, а образовавшийся ион оксения **B** после депротонирования дает изомюнхнон **C**. Последний содержит диполь карбонилилида, который может легко вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполярофилами. Взаимодействие полученных циклоаддуктов **D** с Ac_2O в присутствии следов *p*-TsOH приводит к расщеплению цикла и образованию пиридонов **2-639**.

По этой схеме были синтезированы разнообразные природные алкалоиды [331], например онихин (**2-640**) [332], дильсихинон (**2-641**) [333], костаклавин (**2-642**) [334] и пумилиотоксин С (**2-643**) [335], которые были получены из исходных **2-638а–е** через циклоаддукты **2-639а–с** (схема 2.146).

Очень привлекательная четырехкратная домино-последовательность (анионная/анионная/перициклическая/анионная реакция) была разработана группой Кюне, как показано на схеме 2.147 [336]. Взаимодействие энантиомерно чистого диэфира **2-644**, полученного из триптофана, с α,β-непредельными альдегидами **2-645** при 70 °С в бензоле в присутствии бензойной кислоты и свежеактивированного $MgSO_4$ приводит к тетрациклам **2-648** с прекрасной диастереоселективностью и приемлемыми выходами. Предположительно, реакция начинается с конденсации альдегидов **2-645** с бензил-защищенной аминогруппой в диэфире **2-644** с образованием иона иминия, который затем циклизуется, давая спироциклические интермедиаты **2-646**. Следующая за этим [3,3]-сигматропная перегруппировка Коупа образует девятичленные циклические енамины **2-647**, которые после протонирования вступают в еще одну индолиминиевую циклизацию, приводящую к тетрациклам **2-648**

Недавние сообщения показывают, что эта высокоэффективная доминопоследовательность может быть использована также для синтеза (–)-стрихнина [337] и (–)-лохнеридина [338].

Трехкратная анионная/перициклическая домино-реакция была использована в синтезе диоксапирролизидина **2-655**. Как описано Росини и сотр.,

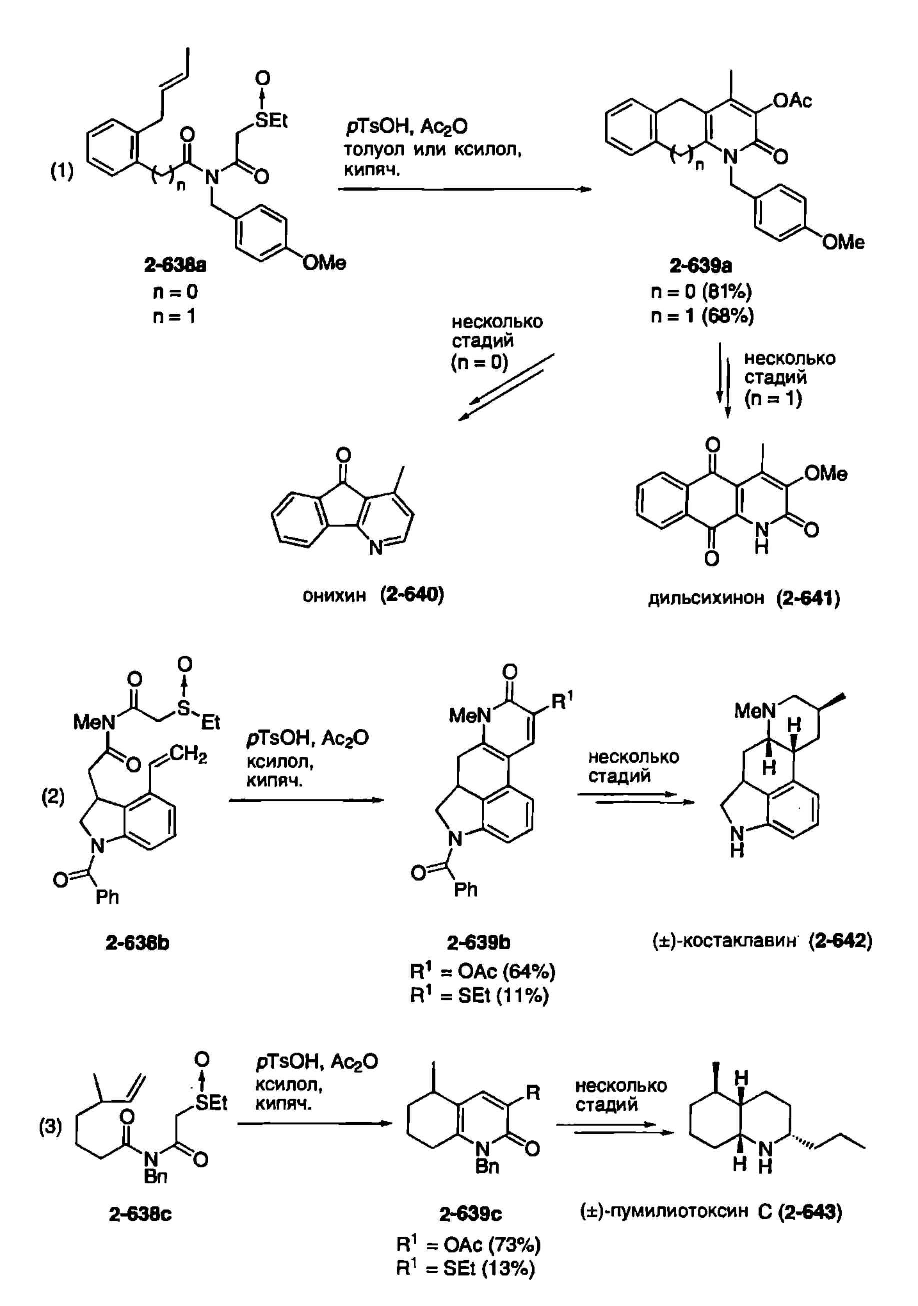


Схема 2.146. Синтез нескольких природных соединений с использованием последовательности реакций перегруппировка Пуммерера/1,3-диполярное циклоприсоединение/раскрытие цикла

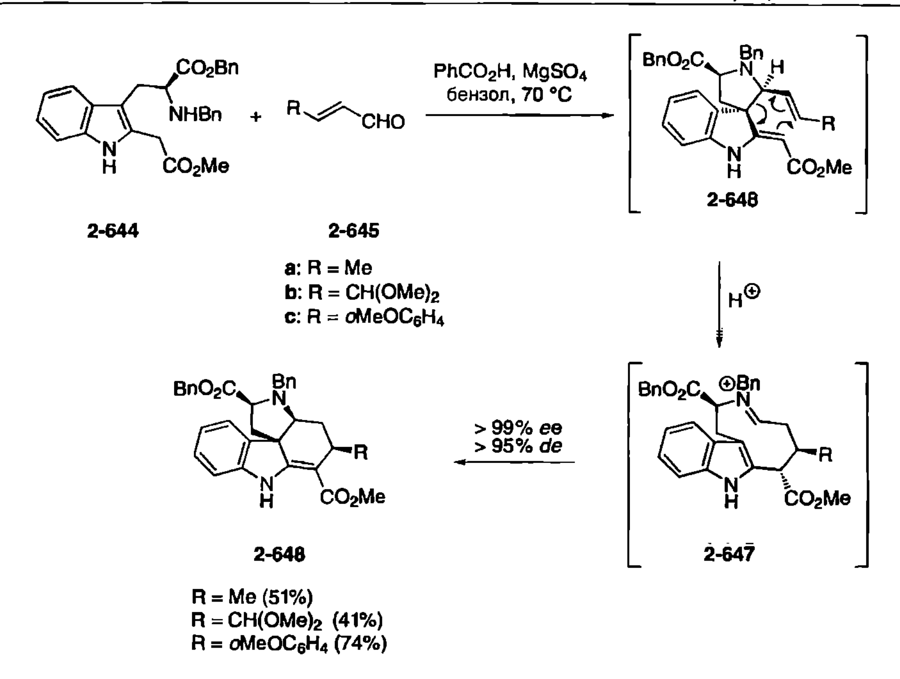


Схема 2.147. Синтез сложных индолов **2-648**

эта реакция состоит из нитроальдольной конденсации, S_N-циклизации, S_N-этерификации и внутримолекулярной 1,3-диполярной циклизации (схема 2.148) [339].

Как субстраты были использованы алифатические альдегиды **2-649**, нитрометан **2-650**, содержащий электроноакцепторную группу, и хлорвинилсилан **2-653**. Реакция протекает через предполагаемые интермедиаты **2-651**, **2-652** и **2-654**. В этом трехкомпонентном превращении возникают пять новых связей и четыре новых асимметрических центра, однако образуются только два диастереомера из восьми возможных.

Новое [6+2]-аннелирование, разработанное группой Такеды, также было включено в трехкратный анионно-перициклический процесс (схема 2.149) [340]. Эта реакция высокостереоселективно приводит к функционализированным восьмичленным циклам **2-659** из ацилсиланов **2-656** и β-(триметилсилил)-виниллития (**2-657**). После 1,2-присоединения и 1,2-перегруппировки Брука образуется циклобутан **2-658**, который после окси-перегруппировки Коупа дает циклооктеноны **2-659** с выходом 42–45%.

Кроме того, трициклическое ядро **2-663** циатинов, таких как эринацин E (**2-664**) и аллоциатин B_2 (**2-665**) [341], выделенных из грибков птичьих гнезд, было синтезировано той же самой исследовательской группой с использованием родственного подхода с [3+4]-аннелированием (схема 2.150) [342]. Присоединение енолята **2-660** к акрилоилсилану **2-661** дает аннелированное трициклическое соединение **2-663** в виде единственного диастереомера

Схема 2.148. Синтез диоксапирролизидинов **2-655**

Схема 2.149. Синтез циклооктенонов

с 60%-ным выходом. Наблюдаемая стереоселективность может быть объяснена протеканием согласованной анионной окси-перегруппировки Коупа промежуточного *цис*-1,2-дивинилциклопропандиолата **2-662**, который селективно образовался из 1,2-аддукта реагентов **2-660** и **2-661** 1,2-перегруппировкой Брука, сопровождаемой внутримолекулярным захватом генерированного карбаниона карбонильной группой.

Кроме многократных анионных домино-процессов с одной перициклической реакцией были также разработаны домино-последовательности, комбинирующие две инициирующие анионные реакции с двумя перициклическими стадиями. Например, группа Неси и Турчи сообщила о синтезе замещенных оксазоло[4,5-*c*]изоксазолов **2-671** с выходами от 52 до 61% (схема 2.151) [343]. Реакция оксазола **2-666** и инамина **2-667** по типу присоединения Михаэля с последующей циклизацией цвиттер-ионного интермедиата **2-668** приводит к бициклу **2-669**. Предполагается, что следующей стадией является синхронное раскрытие цикла ретро-гетеро-реакцией Дильса–Альдера, поскольку группы R и $CONEt_2$ в образующемся **2-670** имеют исключительно

Схема 2.150. Синтез трициклического скелета циатинов

Схема 2.151. Синтез соединения **2-671** четырехкратным домино-процессом

цис-ориентацию. Благодаря тому, что соединение **2-670** содержит одновременно 1,3-диполь и 1,3-диполярофил, в нем немедленно происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение с образованием гетероциклического соединения **2-671**.

Другая дважды анионная/дважды перициклическая последовательность была разработана группами Миками и Григга. Первая группа сообщила

SOCl2, пиридин
Et2O, 0 °C → к.т.

2-672 2-673 2-674 2-675 2-676 2-677

H2O/SiO2
85%

Схема 2.152. Комбинация анионных и радикальных превращений

об использовании асимметрической домино-последовательности присоединение/элиминирование (переэтерификация)/перегруппировка Кляйзена/еновая реакция для синтеза метилового эфира (+)-9(11)-дегидроэстрона [344], который является ценным интермедиатом в синтезе эстрогенов [345]. Вторая группа изучила генерирование *in situ* азометинилидов из α-аминокислоты и кетона через образование иона иминия/циклизацию/декарбоксилирование (методология «декарбоксилирования»). Получившиеся диполи были перехвачены 1,3-диполярным циклоприсоединением с образованием сложных молекулярных конструкций [346].

Имеются также редкие домино-последовательности, в которых скомбинированы две анионные и две радикальные реакции (схема 2.152) [347]. Согласно сообщению группы Вана, хлористый тионил способен промотировать последовательность реакций путем первоначального образования хлорсульфита **2-673** третичного спирта **2-672**, сопровождаемого реакцией S_N-типа, приводящей к хлораллену **2-674**. Затем циклизация Шмиттеля [348] генерирует бирадикал **2-675**, который в результате внутримолекулярного радикального сочетания дает циклоаддукт **2-676**. Образовавшийся после реароматизации

(E) (Z) R_2N NR_2 R^1 2-678 + R^2 =•=O 2-679 ← Yb(OTf)$_3$, DIPEA CH_2Cl_2, к.т. Cl O R^2 2-680

2-681 (E)-присоединение (продуктивное)

2-682 (Z)-присоединение (непродуктивное)

2-683 *син*-интермедиат

2-679

2-685 *син-анти*

2-684-K2 (продуктивная) 2-684-K1 (непродуктивная)

6 примеров: 71–99%, *син-анти/анти-анти*: 95:5–98:2
R = морфолин или пиперидин
R^1, R^2 = Me, Cl, OPv, OBz, NPhth

Схема 2.153. Катализируемый Yb(OTf)$_3$ домино-процесс присоединение кетена/аза-перегруппировка Коупа

хлорид гидролизуется при обработке и дает 11*H*-бензо[*b*]флуорен-11-ол **2-677** с выходом 85%.

Комбинация трех анионных и двух перициклических реакций была разработана группой Мак-Миллана для получения α,β-дизамещенных-γ,δ-ненасыщенных амидов (схема 2.153) [349]. Как субстраты были использованы аллилдиамины **2-678** и ацилхлориды **2-680**. Домино-процесс инициируется генерированием *in situ* кетена **2-679**, что сопровождается катализируемым кислотой Льюиса присоединением **2-679** к (*Z*)- или (*E*)-аминогруппе аллилдиамина **2-678** с образованием региоизомерных аллилвиниламмониевых комплексов **2-681** и **2-682**. Предполагается, что только (*E*)-1,5-диен **2-681** реагирует в последующей аза-перегруппировке Коупа. Однако, поскольку первые стадии, по-видимому, обратимы, наблюдается полное превращение исходных. Образовавшийся 2,3-дизамещенный интермедиат **2-683** с *син*-ориентацией двух заместителей также содержит группировку аллиламина, которая может еще раз реагировать с кетеном **2-679**. Образующийся 1,5-диен **2-684** претерпевает вторую аза-перегруппировку Коупа через конформацию **2-684-K2**, в которой по сравнению

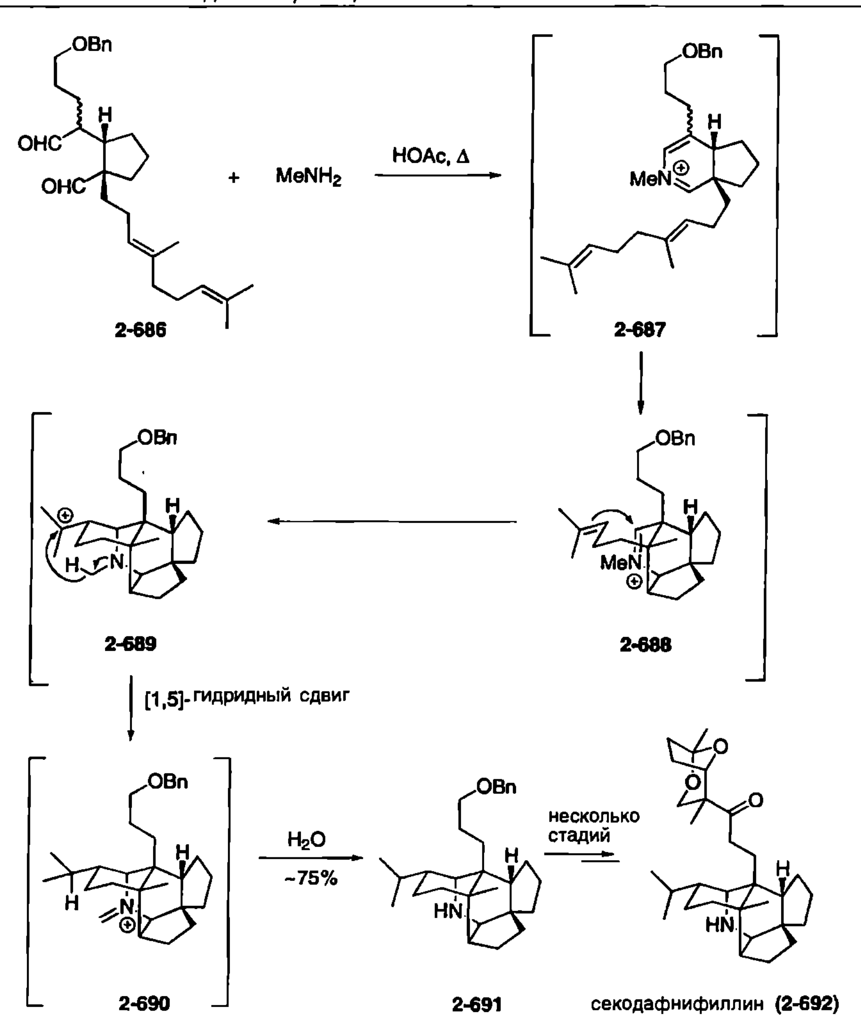


Схема 2.154. Полный синтез алкалоида семейства *Daphniphyllum* секодафнифиллина (**2-692**)

с **2-684-K1** минимизировано аллильное 1,2-взаимодействие [350] по связи C(5)–C(5a). Окончательным продуктом является 2,3,6-тризамещенный 1,7-диамидогептан **2-685** с преобладающей 2,3-*син*-3,6-*анти*-конфигурацией.

Одной из восхитительных домино-реакций является пятикратная анионно-перициклическая последовательность, разработанная Хичкоком и сотр. для полного синтеза алкалоидов семейства *Daphniphyllum* [351] (один такой пример был приведен во введении). Другим примером является синтез секодафнифиллина (**2-692**) [352]. Как представлено на схеме 2.154, двукратная конденсация метиламина с диальдегидом **2-686**

Схема 2.155. Реакция димера хлоркумарина **2-693** с первичными аминами

привела к образованию иона дигидропиридиния **2-687**, в котором происходит внутримолекулярная гетеро-реакция Дильса–Альдера с образованием ненасыщенного иона иминия **2-688**. Его циклизация дает карбокатион **2-689**. Последующий 1,5-гидридный сдвиг приводит к иону иминия **2-690**, который гидролизуется при водной обработке, давая окончательный продукт **2-691** с замечательным выходом ~75%. Аналогичным образом дигидроскваленовый диальдегид был превращен в соответствующее полициклическое соединение [353].

Другая пятикратная анионно-перициклическая последовательность была разработана Хасегавой и сотр., которые изначально намеревались получить полиамиды реакцией кумариновых димеров с диаминами [354]. Для этого была изучена реакция димера 4-хлоркумарина **2-693** с первичными моноаминами [355]. Однако неожиданно вместо соответствующих моно- или диамидов были получены с хорошими выходами бензопиранокумарины **2-698** (схема 2.155).

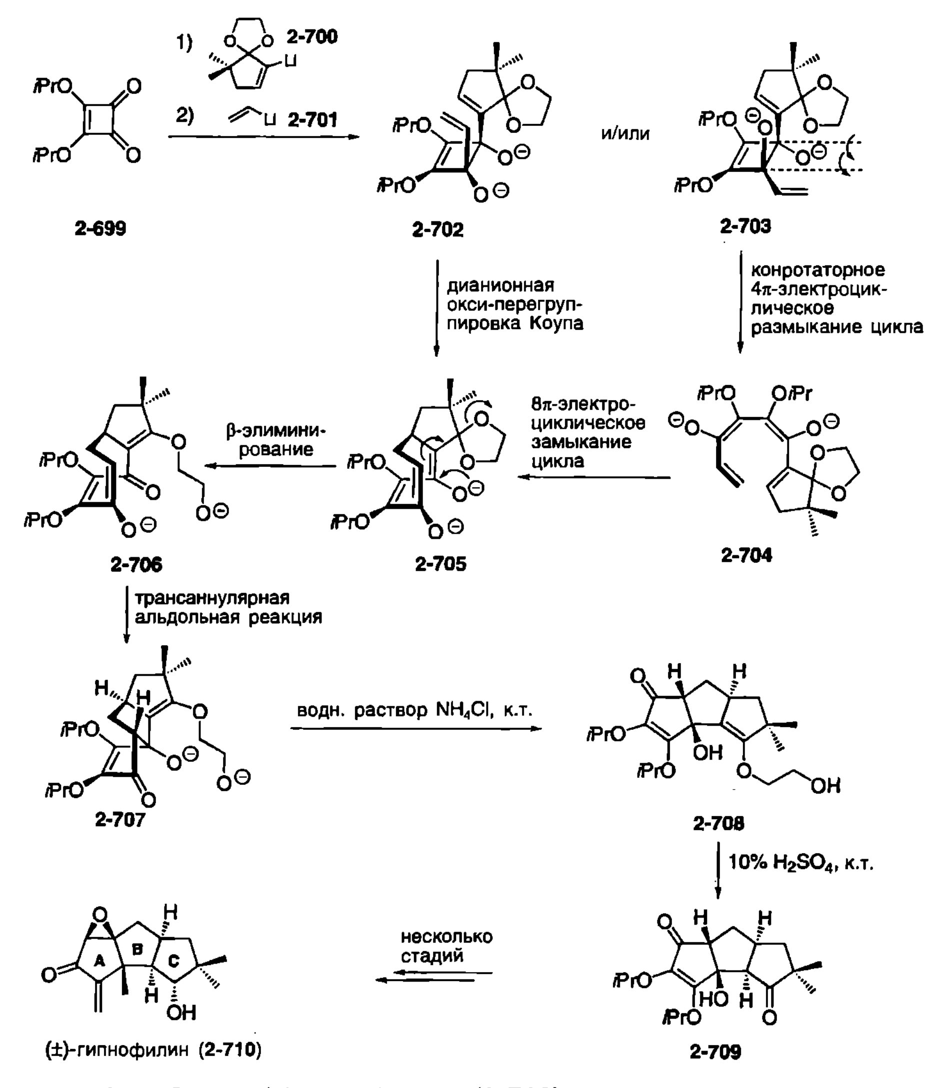


Схема 2.156. Синтез (±)-гипнофилина (**2-710**)

Авторы предлагают следующий возможный механизм реакции. Дилактон **2-693** взаимодействует с амином, давая моноамид **2-694**. Оставшийся лактонный цикл в **2-694** представляется менее реакционноспособным из-за уменьшения напряжения цикла по сравнению с дилактоном **2-693**. Затем элиминируется хлористый водород с образованием циклобутена **2-695**, который немедленно превращается в диен **2-696** циклореверсией циклобутенового кольца. После этого атом хлора замещается аминогруппой путем присоединения/элиминирования. Наконец, происходит присоединение по Михаэлю

фенольной гидроксильной группы к енамидной группировке в интермедиате **2-697**, приводящее к бензопиранокумаринам **2-698**.

Более десятилетия тому назад Пакетт и сотр. исследовали последовательное 1,2-присоединение двух молекул алкенил-анионов (одинаковых или различных) к изопропилсквarату **2-699** [356]. Реакция последнего с литиевым производным **2-700** и виниллитием (**2-701**) представлена на схеме 2.156.

Нуклеофильная атака литиевых производных **2-700** и **2-701** может протекать *син*- и *анти*-путем, давая дианион **2-702** или **2-703**, или оба продукта [357]. Если образуется анион **2-703**, в нем происходит управляемое зарядами конротаторное раскрытие циклобутенового кольца с формированием спиралеобразного 1,3,5,7-октатетраена **2-704**. Последний существует в виде спиральных конформаций, между которыми быстро устанавливается равновесие [357], а затем региоселективное 8π-электроциклическое замыкание цикла приводит к циклооктатриену **2-705** [358].

Однако выход к продукту **2-705** может также быть несколько короче: путем дианионной окси-перегруппировки Коупа дианиона **2-702** [359]. Эти возможные механизмы можно различить, если присутствует дополнительный стереохимический маркер [360]. Подходящее расположение ацетальной группировки в триене **2-705** делает возможным реакцию β-элиминирования с образованием кетона **2-706**, в котором происходит последующее замыкание цикла трансаннулярной альдольной реакцией. Окончательным продуктом является высокофункционализированный линейный триквинан **2-707** [361], который был превращен в природное соединение (±)-гипнофилин **2-710** через трициклы **2-708** и **2-709** [362]. Стоит упомянуть, что эта концепция была также использована в синтезе цератопиканола и других подобных соединений [362].

2.2. Анионно-радикальные процессы

В анионно-радикальном домино-процессе должен происходить временный одноэлектронный перенос (SET) от интермедиата первой, анионной реакции. Так генерируется радикал, который может вступать в последующие реакции. Хотя SET формально соответствует изменению уровня окисления, такие превращения будут рассматриваться как типичные радикальные реакции. До сих пор в литературе опубликовано только несколько истинных анионно-радикальных домино-превращений. Однако установлено несколько интересных примеров родственных one-pot-процессов, в которых образование радикала происходит присоединением TEMPO или Bu_3SnH после анионной стадии. Причиной для такого подхода являются проблемы, связанные с переключением условий анионной и радикальной реакций, которые часто не допускают присутствия генератора радикала до завершения стадии начальной анионной реакции.

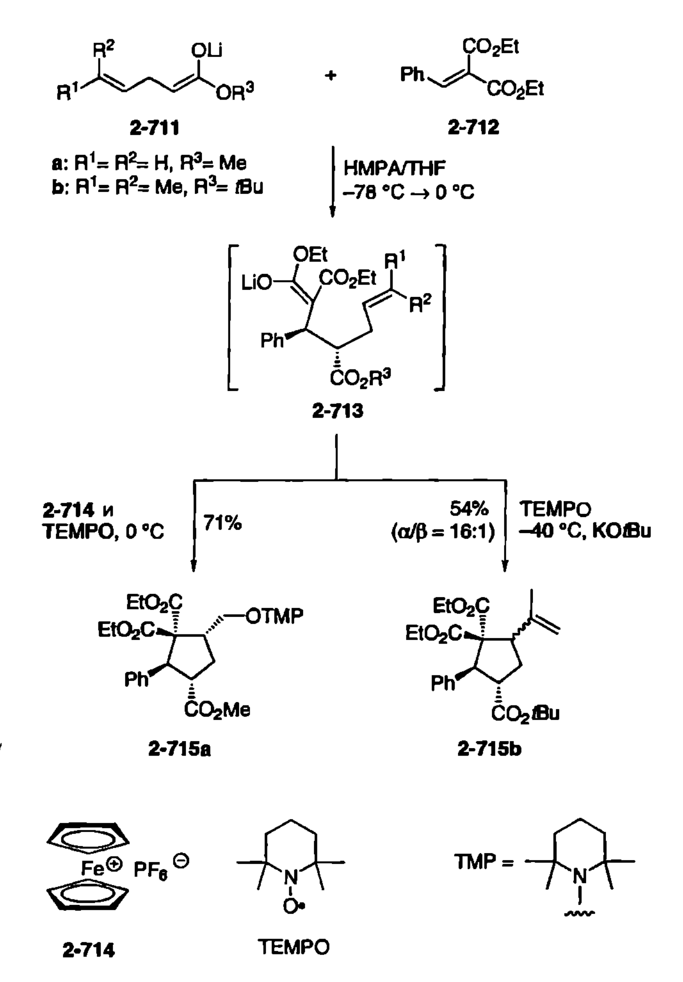


Схема 2.157. Присоединение по Михаэлю/радикальная циклизация

Ян скомбинировал образование енолята **2-713** в межмолекулярном присоединении по Михаэлю реагентов **2-711** и **2-712** с радикальной реакцией (схема 2.157) [363]. Сам по себе енолят **2-713** не претерпевает никаких превращений из-за отсутствия подходящих функциональных групп. Однако после образования радикала с использованием смеси гексафторофосфата ферроцения (**2-714**) и TEMPO появляется возможность для новой реакции, которая диастереоселективно приводит к высокозамещенному циклопентану **2-715a**.

Кроме того, при использовании только TEMPO, без добавления соли ферроцения **2-714**, михаэлевский аддукт **2-713** превращается в изопропенилциклопентан **2-715b** как главный продукт. Этот процесс может быть продолжен еще одной радикальной реакцией [364].

R = Bn, LA = Et_2BOTf: 81%, 2*S*, 3*S*, *dr* >20:1
R = TPS, LA = $BF_3{\bullet}OEt_2$ затем Et_3B, HOAc, к.т., 2*R*, 3*R*, *dr* 20:1.5:1

Схема 2.158. Процесс альдольная реакция Мукайямы/радикальная дефункционализация

Схема 2.159. Переходные состояния для радикального удаления селенсодержащего заместителя

Другая анионно-радикальная one-pot-последовательность была разработана Гуиндоном и сотр. для стереоселективного синтеза замещенных пентаноатов **2-718** (схема 2.158) [365]. Такие структуры найдены в поликетидах и поэтому представляют большой интерес. Описанный подход предлагает диастереоселективный выход ко всем четырем возможным стереоизомерам **2-718** с помощью последовательности альдолизация Мукайямы/радикальная дефункционализация, исходя из субстратов **2-716** и **2-717** и с добавлением Bu_3SnH после завершения первой стадии.

Стереохимический результат реакции Мукайямы может контролироваться типом использованной кислоты Льюиса. С бидентатными кислотами Льюиса альдольная реакция приводит к *анти*-продуктам в результате хелатного контроля Крама [366]. Альтернативно, использование в этой реакции монодентатной кислоты Льюиса приводит к *син*-продукту через открытое переходное состояние Фелкина–Аня [366]. Стереохимический результат радикального удаления селенсодержащего заместителя также управляется использованной кислотой Льюиса в соответствии с ее координацией, представленной в структурах **2-719** и **2-720** (схема 2.159). Первое переходное состояние приведет к 2,3-*анти*-ориентации, а второе – к 2,3-*син*-ориентации в продукте **2-718**.

Этот метод можно использовать также итеративно [367], а границы применимости one-pot-процесса могут быть расширены путем замены Bu_3SnH его аллильным производным $Bu_3SnAllyl$, что позволяет вводить аллильную группу вместо водорода [365].

Боумен и сотр. описали другой изящный метод в этой области, комбинирующий одну анионную и две радикальных стадии циклизации (схема 2.160) [368]. Этим методом они могли конструировать различные типы азотсодержащих гетероциклов, в том числе аннелированные пирролидины **2-724** и спиропирролидины **2-726**, а также индолизидины **2-729**.

(1) PhSe...(n)...CHO ...Ph — 1) $nPrNH_2$ **2-722**, MS 4 Å, толуол, к.т. 2) Bu_3SnH, AIBN, кипяч. → [**2-723**] → **2-724**

2-721 **a**: n = 1; **b**: n = 2

2-724 **a**: n = 1 (40%); **b**: n = 2 (57%)

(2) **2-725** (**a**: n = 1; **b**: n = 2) — $nPrNH_2$ **2-722**, толуол кипяч., затем Bu_3SnH, AIBN → **2-726** (**a**: n = 1 (27%); **b**: n = 2 (39%))

(3) **2-727** + **2-728** — толуол, кипяч. затем Bu_3SnH, AIBN; 26% → **2-729**

Схема 2.160. Образование имина/радикальная циклизация в синтезе пирролидинов

Реакция альдегида **2-721** с амином **2-722** дала имин, который при обработке Bu_3SnH приводит к радикалу **2-273**. Последний претерпевает двукратную циклизацию, давая бицикл **2-724**. Подобным образом кетон **2-725** и амин **2-722** образовали бицикл **2-726**, в то время как реакция альдегида **2-728** с селеноамином **2-727** привела к индолизидину **2-729**. Хотя выходы были низкими, эти превращения экспериментально просты и не зависят от сложности исходных соединений.

Группа Вальборского описала, по-видимому, один из первых истинных анионно-радикальных домино-процессов в синтезе спироциклопропилового эфира **2-733** из третичного аллильного бромида **2-730** (схема 2.161) [369]. Первой стадией является присоединение метоксида по Михаэлю, приводящее к аниону малоната **2-731**. Затем следует вытеснение третичного бромида и последующее замыкание цикла; считается, что замыкание протекает путем SET от анионного центра на антисвязывающую орбиталь связи углерод–бром с образованием дирадикала **2-732** и бромид-аниона. Очевидная альтернатива, S_N2-замещение галогенида, была исключена по стерическим причинам и на основе легкости, с которой реакция протекает.

2-730 —NaOMe, MeOH, к.т.→ [2-731] —– Br⊖→ [2-732] → 2-733

Схема 2.161. Синтез спироциклопропилового эфира, включающий процесс SET

Другая реальная анионно-радикальная домино-последовательность была опубликована Моландером и его группой [370]. Они разработали эффективную стратегию замыкания циклов с использованием SmI_2: сначала для обмена иода на металл с последующим нуклеофильным присоединением к карбонильной группе, а затем как генератор радикала. Этим путем они смогли получить замещенные бициклические, трициклические и спироциклические соединения из легкодоступных субстратов (схема 2.162).

Как пример, реакции лактонов **2-734a** и **2-734b** с 4 экв. SmI_2 привели к аннелированным циклопентанам **2-741a** и **2-741b** с выходами от хороших до прекрасных. Однако этот процесс меньше подходит для получения гидринданов типа **2-741c**.

Превращение лактонов **2-734** включает первоначальное генерирование самарийорганической молекулы **2-735** с последующим нуклеофильным присоединением к лактонному карбонилу. Предположительно, образуется тетраэдрический интермедиат **2-736**, который перегруппировывается в кетон **2-737**. Последний реагирует с SmI_2, давая кетильный радикал **2-738**, который претерпевает внутримолекулярную 5-*экзо*-радикальную циклизацию с двойной связью. Получающийся углеродный радикал **2-739** быстро восстанавливается в самарийорганическое соединение **2-740**, генерирующее желаемые бициклические продукты **2-741** после водной обработки. Главными в *экзо*-циклизации являются диастереомеры, в которых образующийся радикальный центр *транс*-ориентирован по отношению к алкоксильной группе. Образование этого изомера позволяет избежать неблагоприятных стереоэлектронных взаимодействий в радикальной циклизации [371]. В случае лактонов **2-734a** и **2-734b** продукты **2-741a** и **2-741b** были получены как единственные изомеры.

Кроме того, вместо алкенов как акцепторы кетильных радикалов могут быть использованы алкины, а также было показано, что самарийорганические интермедиаты **2-740** могут быть перехвачены электрофилом, например ацетоном.

Схема 2.162. Домино-реакция с участием SmI_2, ведущая к бициклическим соединениям **2-741**

2.3. Анионно-перициклические процессы

Комбинация анионного и перициклического процессов нашла широкое применение в синтетической органической химии. В этих превращениях первичное присоединение часто сопровождается элиминированием с образованием реакционноспособного интермедиата, который затем вступает в циклоприсоединение, сигматропную перегруппировку, электроциклизацию или еновую реакцию. В большинстве опубликованных примеров на стадии анионной реакции образуется двойная связь C=C, давая активный 1,3-диен, который вступает в реакцию Дильса–Альдера или в еновую реакцию. Такая методика *in situ* обычно предпочтительней для синтеза, чем двустадийная, потому что образующиеся диены часто нестабильны и их трудно очищать. Одним из наиболее полезных протоколов в этой области является домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера, который

2-742 **2-743** основание **2-744** **2-745**

Схема 2.163. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера

был разработан Титце и сотр. Очень интересны также домино-процессы, использующие как начальные реакцию HWE или олефинирование Виттига с последующей перициклической реакцией. Кроме того, широко используется генерирование 1,3-диполей с последующей реакцией 1,3-диполярной циклизации.

Домино-последовательность реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера является выдающимся примером большого преимущества домино-процессов, так как она не только позволяет осуществлять эффективные синтезы сложных соединений, таких как природные вещества, из простых субстратов, но и дает возможность получать самые разнообразные молекулы. Из-за громадного числа публикаций здесь обсуждаются только несколько самых свежих, хотя уже имеется несколько прекрасных обзоров этой области, дающих более детальное представление об этом полезном методе [372].

Как указывает название, первой стадией этого домино-процесса является конденсация Кнёвенагеля альдегида или кетона **2-742** с 1,3-дикарбонильным соединением **2-743** в присутствии каталитических количеств слабого основания, такого как диацетат этилендиамина (EDDA) или ацетат пиперидиния (схема 2.163). В этой реакции как интермедиат образуется 1,3-оксабутадиен **2-744**, который вступает в меж- или внутримолекулярную гетеро-реакцию Дильса–Альдера с енольным эфиром или алкеном с образованием дигидропирана **2-745**.

В реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями доминирует перекрытие НСМО 1-окса-1,3-бутадиена с ВЗМО диенофила. Поскольку электроноакцепторная группа оксабутадиена в положении 3 резко понижает его НСМО, циклоприсоединение и конденсация обычно протекают при комнатной или слегка повышенной температуре. Практически нет ограничений для альдегидов. Так, могут быть использованы ароматические, гетероароматические, насыщенные и ненасыщенные алифатические альдегиды. Как кетоны были использованы, например, эфиры α-кетокислот и α-дикетоны. Кроме того, можно применять циклические и ациклические 1,3-дикарбонильные соединения – кислоты Мельдрума и барбитуровую и их производные, кумарины, любые циклоалкан-1,3-дионы, β-кетоэфиры и 1,3-дикетоны, а также их фосфорные, азотистые и сернистые аналоги. Можно вводить в реакцию также

гетеро-аналоги 1,3-дикарбонильных соединений, такие как ароматические пиразолоны и изоксазолоны. Однако в зависимости от использованных субстратов домино-процесс реакция Кнёвенагеля/еновое присоединение может наблюдаться как побочная реакция или может стать основным процессом [373]. Группа Титце широко исследовала сферу и ограничения этого метода. Наиболее пригодными диенофилами являются эфиры енолов, а енамины вступают в реакцию труднее. Простые алкены также пригодны как диенофилы, но обычно только если реакция Дильса–Альдера протекает внутримолекулярно. В этих случаях возможен также прекрасный стереохимический контроль, и он проявляется в том, что использование ароматических и α,β-ненасыщенных алифатических альдегидов обычно приводит к *цис*-сочлененным продуктам с *dr* > 98%, в то время как в случае простых алифатических альдегидов преобладают *транс*-аннелированные продукты [374].

Для получения энантиомерно чистых продуктов могут быть использованы хиральные альдегиды и хиральные 1,3-дикарбонильные соединения, а также хиральные кислоты Льюиса [375, 376].

Широкий круг растворителей может быть использован. Наиболее подходящими являются ацетонитрил, дихлорметан и толуол, но спирты и вода также применимы. В этих случаях для некоторых субстратов может проходить дополнительная реакция, такая как расщепление образовавшихся лактонов или ацеталей.

CHO + O NMe O N O Me

EDDA, MeCN или CH_2Cl_2, 5 ч, 20 °C

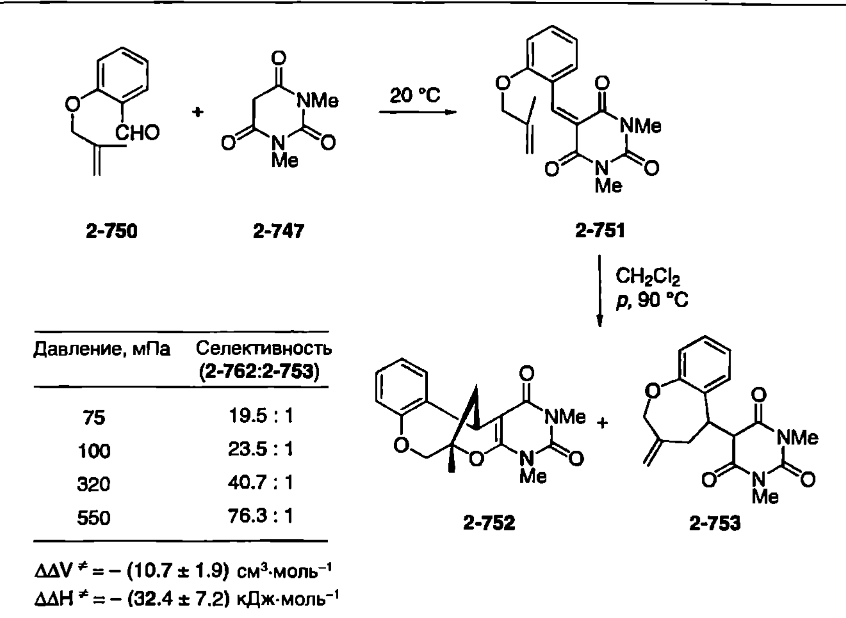
65%

2-746 2-747 (*E*)-2-746

(*Z*)-2-748 2-749

EDDA: $\overset{\oplus}{N}H_3–CH_2–CH_2–\overset{\oplus}{N}H_3\ (\overset{\ominus}{O}Ac)_2$

Схема 2.164. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для ароматических альдегидов



Давление, мПа	Селективность (2-762:2-753)
75	19.5 : 1
100	23.5 : 1
320	40.7 : 1
550	76.3 : 1

$\Delta\Delta V^{\neq} = -(10.7 \pm 1.9)$ см^3·моль$^{-1}$
$\Delta\Delta H^{\neq} = -(32.4 \pm 7.2)$ кДж·моль$^{-1}$

Схема 2.165. Влияние давления на региоселективность циклизации соединения **2-751** в дихлорметане при 90 °C

цис-Селективность реакции Дильса–Альдера при использовании ароматических альдегидов демонстрируется в реакции содержащих диенофил альдегидов **2-746**. Их обработка N,N-диметилбарбитуровой кислотой (**2-747**) в присутствии диацетата этилендиаммония при 20 °C привела исключительно к *цис*-сочлененному продукту **2-749** с выходом 95% (схема 2.164) [377]. Как интермедиат образуется бензилиден-1,3-дикарбонильное соединение (*E*)-**2-748**, которое может быть идентифицировано при мониторинге спектроскопией ЯМР. В переходном состоянии предполагается *эндо-E-син*-ориентация; *экзо-Z-син*-переходное состояние (*Z*)-**2-748** привело бы к тому же самому продукту, но представляется менее вероятным из-за стерических препятствий.

Региоселективность контролируется замещением в присутствующей диенофильной группировке. Так, с альдегидами типа **2-746** образуются аннелированные соединения. Однако с альдегидом **2-750** преобладает образование через 1-окса-1,3-бутадиен **2-751** мостикового циклоаддукта **2-752** и дополнительно небольшого количества продукта ен-присоединения **2-753**. Интересно, что предпочтительность продукта **2-752** возрастает при применении высокого давления (схема 2.165) [378].

При использовании ароматических альдегидов **2-754** и пиразолонов **2-755** как 1,3-дикарбонильных соединений для реакции требуется повышенная температура. В этих реакциях селективность зависит от заместителей как в гетероароматическом соединении, так и в диенофиле (схема 2.166) [379].

В реакции Кнёвенагеля с использованием пиразолона с объемистым заместителем при С-3 сначала образуется (*Z*)-бензилиденовая группировка

EDDA
R = Me: 110 °C
R = H: 190 °C
74–91%

2-754 **2-755** **2-756**

a: R = Me
b: R = H

2-757

2-758
TS: *эндо-E-син*

2-754a + **2-755**	R^1	**2-756**: R = Me *цис:транс*
a	H	4.62:1
b	Me	16.75:1
c	Ph	4.49:1
d	*t*Bu	44.5:1

2-754b + **2-755**	R^1	**2-756**: R = H *цис:транс*
a	H	3.16:1
b	Me	23.2:1
c	Ph	10.2:1
d	*t*Bu	10.3:1

Схема 2.166. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для пиразолонов

вследствие стерического взаимодействия заместителя при образовавшейся двойной связи и заместителя при С-3 пиразолона. Можно предполагать, что (*Z*)-1-окса-1,3-бутадиен вступает в циклоприсоединение через *экзо-Z-син-п*ереходное состояние. Однако последнее представляется менее вероятным, чем *эндо-E-син*-переходное состояние. Поэтому продукт реакции Кнёвенагеля сначала (*Z*/*E*)-изомеризуется перед циклоприсоединением, чтобы образование *цис*-сочлененного циклоаддукта **2-756** могло проходить через *эндо-E-син*-переходное состояние **2-758**. Действительно, реакция альдегида **2-754a** и пиразолона **2-755d** приводит к выделяемому 1-окса-1,3-бутадиену **2-757** с *Z*-конфигурацией, который после изомеризации при повышенной температуре дает продукт **2-756d** (R = Me) через переходное состояние **2-758** с *E*-конфигурацией. Это превращение может быть проведено как домино-процесс при 110 °С; однако при облучении УФ-светом, который облегчает изомеризацию двойной связи, циклоаддукт образуется уже при 40 °С.

Широкий набор разнообразных гетероциклических соединений может быть получен вариацией длины фрагмента, связывающего альдегидную и диенофильную группировки в ароматических или гетероароматических субстратах. Так, реакция альдегида **2-759** и пиразолона **2-755b** приводит к продукту **2-760**, содержащему новую 5,6-бициклическую систему, в то

2-759 + 2-755b → (EDDA, 187 °C, 9 ч, 84%) → 2-760 (*цис:транс* = 99:1)

2-761 + 2-755b → (EDDA, 187 °C, 9 ч, 86%) → 2-762 (*цис:транс* = 99:1)

Схема 2.167. Синтез разнообразных гетероциклов домино-процессом реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера

время как реакция альдегида **2-761** и пиразолона **2-755b** дает продукт **2-762** с 7,6-циклической системой (схема 2.167) [380].

Как пример влияния асимметрического центра в использованном альдегиде на индуцированную диастереоселективность были изучены реакции альдегидов **2-763a–d** с диметилбарбитуровой кислотой **2-747**, дающие дигидропираны **2-764a–d**. Более того, эти реакции показали, что при использовании алифатических альдегидов почти исключительно образуются *транс*-циклоаддукты (схема 2.168).

Хиральные 1,3-дикарбонильные соединения **2-765** и **2-766** также были использованы для приготовления энантиомерно чистых продуктов [381, 382]. Кроме того, с большим успехом применялись хиральные медиаторы типа комплекса **2-767** (схема 2.169) [375, 376].

Эффективным расширением описанной выше процедуры является использование получаемых из углеводов альдегидов для выхода к полигидроксилированным конденсированным дигидропиранам, как показали Ядав [383] и Галлос [384]. Согласно этому подходу, хорошие результаты были получены с N,N-диметилбарбитуровой кислотой (**2-747**) в качестве 1,3-дикарбонильного компонента (схема 2.170). Например, требуемый альдегид **2-769** был получен из D-рибозы через спирт **2-768**. Конденсация альдегида **2-769** с N,N-диметилбарбитуровой кислотой привела к энантиомерно чистому трициклическому соединению **2-771** в виде единственного диастереомера с выходом 43% относительно спирта **2-768**.

Предполагается, что образование *цис*-сочлененного продукта **2-771** в домино-реакции альдегида **2-769** происходит благодаря очень предпочтительному *экзо-Z-син*-переходному состоянию **2-770**. *эндо-E-син*-Состоянию препятствует жесткость имеющегося в альдегиде **2-769** ацетонидного цикла, в то время

Схема 2.168. Диастереоселективная домино-последовательность реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для хиральных алифатических альдегидов

Схема 2.169. Хиральные 1,3-дикарбонильные соединения и хиральные кислоты Льюиса для домино-процесса реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера

D-Рибоза → 2-768 → [$(COCl)_2$, DMSO, NEt_3, CH_2Cl_2, –55 °C → к.т.] → 2-769 → [EDDA, Na_2SO_4, MeCN, кипяч., 2-747] → [2-770] → [43 % (из 2-768)] → 2-271

Схема 2.170. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для альдегидов, получаемых из углеводов

как близость этой же группировки к бензилоксиметильному заместителю при двойной связи дестабилизирует *экзо-E-анти*-переходное состояние, которое было бы ответственно за образование *транс*-сочлененного диастереомера.

Другой привлекательный двухкомпонентный домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера с использованием энантиомерно чистого альдегида **2-773** и гидроксипиридонов **2-772** описан группой Снайдера (схема 2.171) [385]. Продукт, трициклическое соединение **2-775**, был получен с 35%-ным выходом и превращен в лепорин А (**2-776**) [386].

4-Гидроксикумарины и 4-гидроксихинолоны также были применены как 1,3-дикарбонильные соединения. С их использованием Рагунатан и сотр. приготовили в традиционных условиях пирано[3,2-*c*]кумарины [387] и пиранохинолиноны [388], а группа Ядава, используя ионные жидкости, синтезировала аналогичные пирано[3,2-*c*]кумарины [389].

Другими ценными субстратами для домино-процесса реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера являются хиральные оксатиоланы **2-778**, которые легко доступны конденсацией меркаптоуксусной кислоты и кетонов в присутствии *p*-TsOH с последующим окислением пероксидом водорода [390]. Как описано Титце и сотр., конденсация Кнёвенагеля оксатиолана **2-778** с альдегидами **2-777** может быть проведена в дихлорметане в присутствии каталитических количеств ацетата пиперидиния с азеотропным удалением воды; при этом получаются бензилиденовые соединения **2-779** с хорошими выходами и высокой *Z*-селективностью (схема 2.172). Циклоприсоединение

NEt$_3$, EtOH, к.т. в течение 2 ч, затем 160 °C, 20 ч

2-772 2-773 2-774

2 стадии

другие продукты циклоприсо единения

лепорин А (2-776) 2-775 (35 %)

Схема 2.171. Синтез лепорина А (**2-776**)

ацетат пиперидиния

2-777 2-778 2-779 2-780

$R^1 = R^2 =$ Me, 78%

Схема 2.172. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для оксатиоланов

проходит при 82 °C или даже с лучшей селективностью при комнатной температуре и добавлении $ZnBr_2$. В последнем случае, исходя из ацетона для приготовления оксатиолана **2-778** ($R^1 = R^2 =$ Me), с выходом 78% было получено единственное соединение **2-780** с *цис*-сочленением циклов и *анти*-ориентацией арильного остатка и кислородного атома сульфоксида. Были рассчитаны переходные состояния [390, 391].

До сих пор обсуждались только те домино-процессы реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера, в которых циклоприсоединение проходило внутримолекулярно; однако эта реакция может быть также проведена как трехкомпонентное превращение с межмолекулярной реакцией Дильса–Альдера. В таком процессе первой стадией является опять реакция Кнёвенагеля альдегида или кетона с 1,3-дикарбонильным соединением. Однако второй стадией теперь служит межмолекулярная гетеро-реакция Дильса–Альдера образовавшегося 1-окса-1,3-бутадиена с диенофилом в реакционной смеси. Возможности реакций этого типа, особенно для получения

сложных молекул, значительно шире, чем в случае двухкомпонентного превращения. Однако стереоселективность стадии циклоприсоединения менее выражена.

Группа Кравотто и Палмисано, используя хиральные енольные эфиры **2-783** как диенофилы, получила производные кумарина **2-781** [392]. Такие соединения широко распространены в природе и проявляют различную биологическую активность; среди них известны антикоагулянты, инсектициды, противоглистные, снотворные и противогрибковые средства, фитоалексины, а также ингибиторы ВИЧ-протеазы [393]. Например, варфарин (**2-785a**) на сегодняшний день является главным кумариновым антикоагулянтом благодаря высокой активности и хорошей фармакокинетике (схема 2.173). Хотя его торговой формой является рацемическая натриевая соль (Coumadin®), известно, что антикоагулянтная активность (*S*)-(–)-энантиомера в шесть раз выше, чем у (+)-энантиомера [394]. Для синтеза энантиомерно чистого варфарина (**2-785a**) были использованы изопропенильный эфир **2-783**, полученный из коммерчески доступного (–)-(1*R*,2*S*,5*R*)-ментола, гидроксикумарин (**2-781**) и бензальдегид (**2-782a**). Циклоаддукт **2-784** был получен с *эндо*/*экзо*-селективностью 4.1:1 и индуцированной

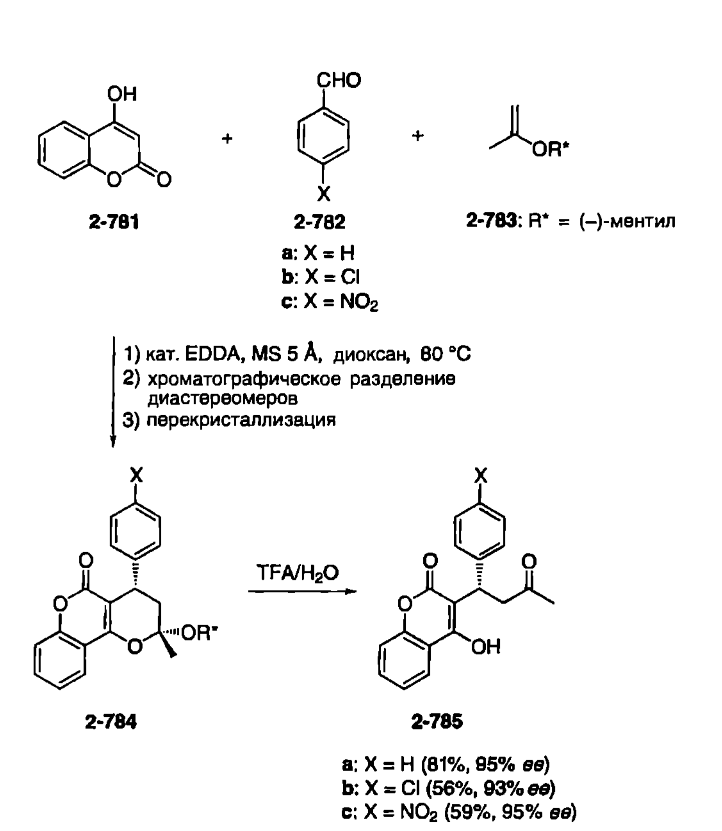


Схема 2.173. Асимметрический синтез кумариновых антикоагулянтов

Схема 2.174. Синтез предшественника преэтулиякумарина **2-788**

диастереоселективностью 88 : 12. Обработка продукта **2-784** 95%-ной водной трифторуксусной кислотой дала (*S*)-варфарин (**2-785a**) с общим выходом 61% относительно 4-гидроксикумарина (**2-781**) и с энантиомерным избытком 76% (ВЭЖХ). Последний может быть повышен до *ee* 95% перекристаллизацией *эндо*-аддукта перед гидролизом (схема 2.173). Аналогично были получены (*S*)-кумахлор (**2-785b**) и (*S*)-аценокумарол (**2-785c**) с выходом 56%, *ee* 93% и выходом 59%, *ee* 95% соответственно.

Подобным образом реакция енольного эфира **2-787**, гидроксикумарина (**2-781**) и α-дикетона **2-786** привела к циклоаддукту **2-788** с выходом 79% при использовании $Yb(OTf)_3$ как катализатора (схема 2.174). Продукт **2-788** может быть превращен в природное соединение преэтулиякумарин (**2-789**).

Хоффман и сотр. разработали привлекательную трехкомпонентную домино-процедуру реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера [395]. Эти авторы превратили циклогексан-1,3-дион, формальдегид и несколько монотерпенов, используемых как диенофилы, в «поликетидные» терпены **2-790** (схема 2.175).

В дополнение к альдегидам и α-дикетонам, α-кетоэфиры также могут быть использованы в домино-процессе, как показали Титце и сотр. [396]. Реакция метилпирувата **2-791** с диметилбарбитуровой кислотой (**2-747**) и енольным эфиром **2-792** в присутствии триметилортоформиата (TMOF) и каталитического количества EDDA дала циклоаддукт **2-793** с выходом 84% (схема 2.176).

В подобном превращении с использованием 4-гидроксикумарина (**2-781**) как 1,3-дикарбонильного соединения циклоаддукт **2-794** был также получен с хорошим выходом. Для демонстрации общей применимости этого процесса была приготовлена небольшая библиотека с использованием замещенных пируватов и без оптимизации условий для индивидуальных превращений. α-Кетонитрилы также могут быть использованы, хотя и со значительно меньшими выходами.

Трехкомпонентная домино-последовательность реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера особенно плодотворна при использовании альдегидов, содержащих защищенную аминофункцию. В этом случае

10 мол.% KOAc, кат. гидрохинон
MS, AcOH, 60–90 °C

+ $(CH_2O)_n$ + монотерпен → 2-790

Опыт	Монотерпен	Продукт 2-790	dr	Выход, %
1	α-Терпинеол		2.7:1	69
2	(–)-Изопулегол		1:1	50
3	γ-Терпинен		единственный изомер	47
4	(+)-2-Карен		единственный изомер	51
5	(+)-α-Фелландрен		единственный изомер	49

Схема 2.175. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для построения «поликетидных» терпенов

2-791 + 2-747 + 2-792 → 2-793

бензол, TMSOF
EDDA, 4 ч, к.т.,)))
84%

2-791 + 2-781 + 2-792 → 2-794

бензол, TMSOF
EDDA, 15 ч, к.т.,)))
86%

Схема 2.176. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для пирувата

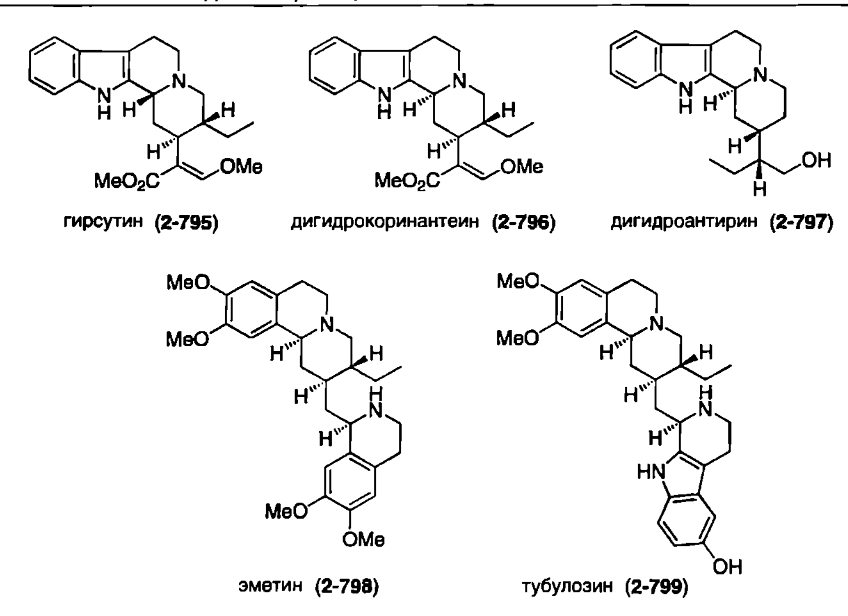


Схема 2.177. Алкалоиды, синтезированные трехкомпонентной домино-процедурой реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера

образовавшийся фрагмент дигидропирана может служить источником альдегидной группы, которая может сконденсироваться с аминогруппой после снятия защиты. Несколько алкалоидов, например гирсутин (**2-795**), дигидрокоринантеин (**2–796**), дигидроантирин (**2-797**), эметин (**2-798**) и тубулозин (**2-799**), были синтезированы с использованием этой стратегии (схема 2.177). Кроме того, на основе этого типа домино-процессов реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера были разработаны две новые концепции в комбинаторной химии.

Гирсутин (**2-795**), который входит в коринантную подгруппу индольных алкалоидов, был выделен из растения *Uncaria rhynchophylla* MIQ и используется в средстве «Kampo» древней китайской народной медицины [397]. Он интересен для фармакологии, поскольку проявляет сильный ингибирующий эффект по отношению к вирусу гриппа типа A (подтип H3N2) с EC_{50} = 0.40–0.57 мкг/мл, что в 11–20 раз выше, чем у используемого в клинической практике рибавирина [398].

Реакция энантиомерно чистого альдегида **2-800**, полученного энантиоселективным гидрированием соответствующего имина, с кислотой Мельдрума (**2-801**) и енольным эфиром **2-802a** (E/Z = 1:1) в присутствии каталитического количества диацетата этилендиамина в течение 4 ч дала продукт **2-805** с 90%-ным выходом и с 1,3-индукцией >24:1. В качестве интермедиатов можно предполагать продукт реакции Кнёвенагеля **2-803** и первоначально образующийся циклоаддукт **2-804**; последний теряет CO_2 и ацетон при реакции с водой, образующейся на стадии конденсации (схема 2.178).

Схема 2.178. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера для субстратов **2-800**, **2-801** и **2-802a**

Сольволиз неочищенного продукта **2-805** метанолом в присутствии K_2CO_3 привел к раскрытию лактона с образованием метилового эфира и полуацеталя, который теряет метанол, давая альдегид **2-806a**. Затем в условиях гидрогенолиза удаляется бензилоксикарбонильная группа при N-4 с образованием вторичной аминогруппы в **2-806b**, реакция которой с альдегидной группой дает енамин. В условиях этой же реакции енамин гидрируется с образованием индолохинолизидина **2-807** как единственного энантиомерно чистого диастереомера в реакции со стереоэлектронным контролем и креслообразным переходным состоянием (схема 2.179).

Синтез (–)-гирсутина (**2-795**) завершается удалением Boc-группы, конденсацией с метилформиатом и метилированием образовавшейся енольной группировки. Подобным же образом из другого энантиомера *ent*-**2-800** был синтезирован (+)-дигидрокоринантеин (**2-797**) [399] с (3*S*, 15*R*)-конфигурацией.

Схема 2.179. Синтез индольного алкалоида (–)-гирсутина (**2-795**)

Описанный подход открывает также простой доступ к индольным алкалоидам валлесиахотаминового типа. В этом процессе Cbz-защищенную вторичную аминогруппу в образовавшемся циклоаддукте *ent*-**2-805** освобождают гидрогенолизом. Она атакует лактонную группу с образованием лактама. Этим путем был получен индольный алкалоид (–)-дигидроантирин (**2-797**) [400, 401].

Другой класс алкалоидов, недавно синтезированных Титце и сотр. с использованием трехкомпонентной домино-последовательности реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера, включает алкалоиды *Ipecacuanha*, такие как эметин (**2-798**) [402], и алкалоиды *Alangium*, например тубулозин (**2-799**) [403]. Оба типа принадлежат к группе тетрагидроизохинолиновых алкалоидов и образуются в природе из допамина и монотерпена секологанина. Эметин (**2-798**) был выделен из *Radix ipecacuanha* и корней *Psychotria ipecacuanha* и *Cephalis acuminata* и обладает разнообразной биологической активностью [404]. Эметин проявляет антипротозойные свойства и активность при лечении лимфатической лейкемии; кроме того, как намекает его название, он использовался как рвотное средство. Тубулозин (**2-799**) был выделен из сухих плодов *Alangium lamarckii* и сока *Pogonopus speciosus*. Он особенно активен против некоторых линий опухолевых клеток; изучены и другие проявления его биологической активности, например ингибирование биосинтеза белков и обратной транскриптазы ВИЧ [405].

Домино-реакция альдегида (1*S*)-**2-808**, кислоты Мельдрума (**2-801**) и енольного эфира **2-802b** в присутствии EDDA с последующей

2-801 + (1S)-2-808 + 2-802b: R = Bn → 1) EDDA 2) K_2CO_3, MeOH, Pd/C, H_2 (66%) → (2R, 3R, 11bS) 2-809 + диастереомеры: (2R, 3S, 11bS) (2S, 3S, 11bS); 2-809 → несколько стадий → эметин (2-798); 2-809 → несколько стадий → тубулозин (2-799)

Схема 2.180. Домино-процесс для синтеза бензохинолизидина **2-809**

обработкой K_2CO_3/MeOH и каталитическим количеством Pd/C в метаноле в атмосфере азота в течение 50 мин и затем в атмосфере водорода в течение 2 ч при комнатной температуре дала бензохинолизидин **2-809** с конфигурацией всех асимметрических центров, соответствующей эметину (**2-798**) и тубулозину (**2-799**), и два диастереомера (схема 2.180) [406]. Дальнейшие превращения продукта **2-808** привели к эметину (**2-798**) и тубулозину (**2-799**).

Вместо обычных 1,3-дикарбонильных соединений их гетероаналоги, такие как соответствующие α-карбонилированные фосфонаты **2-810**, также могут быть использованы в процессе реакция Кнёвенагеля/гетерореакция Дильса–Альдера. Как и карбонильная группа в положении 3 1-окса-1,3-бутадиенов, фосфонатный заместитель увеличивает реакционную способность диена, понижая энергию НСМО. Однако эти превращения должны проводиться при ~80 °С, а не при комнатной температуре, как при использовании оксабутадиенов с карбонильными группами [372b, 407]. Коллиньон и сотр. синтезировали 5-фосфонозамещенные дигидропираны **2-812** из фосфонатов **2-810**, альдегида **2-811** и винилэтилового эфира (схема 2.181) [408]. Однако при использовании фосфонопирувата **2-810a** диенофил нужно добавлять после завершения образования промежуточного

Схема 2.181. Синтез дигидропиранов **2-812**

продукта реакции Кнёвенагеля для предотвращения образования побочных продуктов. Напротив, фосфонопируват **2-810b** можно использовать в смеси с альдегидом **2-811** и енольным эфиром. В обоих примерах выходы выделенных циклоаддуктов **2-812a** и **2-812b** были высокими и намного лучшими, чем в соответствующем постадийном процессе.

Тиоэфиры 3-фосфонотиокарбоновых кислот также могут быть использованы с большим успехом в этом процессе для получения 5-фосфонодигидротиопиранов с выходами более 80% и *dr* > 80 : 20.

Недавно Барбас и сотр. сообщили о первом примере органокаталитической асимметрической домино-процедуре, включающей реакции Кнёвенагеля и Дильса–Альдера (схема 2.182) [409]. Спиро[5.5]ундекан-1,5,9-трионы

Опыт	Енон **2-813**: Ar	Альдегид **2-814**: R	Соотношение продуктов **2-818/2-819**	*ee*, %	Выход, %
1	**a**: Ph	**a**: pNO$_2$C$_6$H$_4$	**a**: 13:1	86	95
2	**a**: Ph	**b**: pCNC$_6$H$_4$	**b**: 16:1	84	85
3	**b**: 1-Нафтил	**a**: pNO$_2$C$_6$H$_4$	**c**: 100:1	99	93
4	**c**: 2-Фурил	**a**: pNO$_2$C$_6$H$_4$	**d**: 12:1	88	92
5	**d**: 1-Тиофенил	**a**: pNO$_2$C$_6$H$_4$	**e**: 15:1	99	80

Схема 2.182. Катализируемые аминокислотами асимметрические трехкомпонентные реакции Кнёвенагеля и Дильса–Альдера

Схема 2.183. Примеры домино-процесса образование нитрона/1,3-диполярное циклоприсоединение

2-818/2-819 были получены из коммерчески доступных 4-замещенных 3-бутен-2-онов **2-813**, альдегидов **2-814**, кислоты Мельдрума (**2-801**) в присутстви 20 мол.% аминокислоты **2-815** с *ee* 80–95% и диастереоселективностью *dr* > 12 : 1.

Этот домино-процесс, вероятно, включает образование хирального енаминового интермедиата **2-817** в реакции кетона **2-813** с аминокислотой **2-815**. Что касается последующей стадии циклоприсоединения **2-817** к продукту конденсации Кнёвенагеля **2-816**, то интересно отметить, что протекает только «нормальная» реакция Дильса–Альдера с 1,3-бутадиеновой группировкой в **2-817**, а не гетеро-реакция Дильса–Альдера с 1-окса-1,3-бутадиеновой группировкой в **2-816**. Образовавшиеся спироциклические кетоны **2-818/2-819** могут быть использованы в синтезе природных соединений и в медицинской химии [410]. Они могут также применяться для приготовления экзотических аминокислот; последние используются для модифицирования физических свойств и биологической активности пептидов, пептидомиметиков и белков [411].

Кроме комбинации анионной реакции с реакцией Дильса–Альдера также возможна комбинация с 1,3-диполярным циклоприсоединением. Имеются сотни примеров этого типа комбинаций, поскольку 1,3-диполи обычно всегда получают *in situ* в присутствии диполярофила. Здесь представим только несколько свежих публикаций, которые характеризуют подход в целом. Например, группа Григга сообщила о региоселективном нуклеофильном раскрытии цикла эпоксидов оксимами, приводящее к нитронам, которые могут быть перехвачены диполярофилами с образованием изоксазолидинов [412]. Реакции раскрытия цикла и циклоприсоединения могут быть меж- или внутримолекулярными.

Нагревание рацемического оксима **2-820** в ксилоле при 140 °С приводит к диастереомерно чистому циклоаддукту **2-822** через интермедиат **2-821** посредством двух внутримолекулярных процессов с выходом 90% (схема 2.183). Ясно, что энантиомерно чистые изоксазолидины также могут быть получены из энантиомерно чистых исходных эпоксидов [412a].

Энантиомерно обогащенный (–)-розмаринецин, принадлежащий к группе пирролизидиновых алкалоидов [413], был синтезированГоти, Бранди и сотр. с использованием внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения как ключевой стадии [414]. Требуемый нитрон был получен *in situ*

Схема 2.184. Синтез различных пятичленных гетероциклов с помощью домино-процесса образование 1,3-диполя/циклоприсоединение

из L-яблочной кислоты. Кроме того, 1,3-диены как исходные для циклоприсоединения могут быть получены, например, простым индуцированным основанием элиминированием из гомоаллильных мезилатов типа **2-875** (схема 2.195).

Кроме нитронов, азометинилиды также являются ценными 1,3-диполями для получения пятичленных гетероциклов [415], которые нашли применение в синтезе, например, алкалоидов [416]. Группы Григга [417] и Риша [418] внесли вклад в эту область. Как сообщила последняя группа, обработка вторичных аминов **2-824** бензальдегидом и подходящим диполярофилом приводит к образованию либо замещенных пирролидинов **2-823**, **2-825** и **2-826**, либо оксазолидинов **2-828** с 1,3-диполем **2-827** как интермедиатом (схема 2.184). Однако выходы и диастереоселективность не всегда удовлетворительны.

Несколько других домино-процессов, включающих анионную и перициклическую реакции, используют олефинирование по Хорнеру–Уодсворту–Эммонсу (HWE) или по Виттигу как первую стадию.

Последовательность, включающая реакцию Дильса–Альдера как вторую стадию, была использована Ярошем и сотр. для синтеза энантиомерно чистых оксигенированных производных пергидроиндена **2-832** с *транс*-сочленением пяти- и шестичленного циклов (схема 2.185) [419]. Олефинирование производного ксилозы **2-829** полученным из маннозы кетофосфонатом **2-830**, имеющим (*S*)-конфигурацию в α-позиции, привело к енону **2-831**, который претерпевает внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с образованием единственного стереоизомера **2-832** с 80%-ным выходом. Получается, что стереохимический результат циклоприсоединения в основном определяется асимметрическим центром в α-позиции кетофосфоната, так как соединения с (*R*)-конфигурацией

BnO, BnO, OBn, O, (D-ксило)-2-829, +, O, O, P, OMe, OMe, (S), R, R, R, R, 'Man', 2-830, R = OBn, K_2CO_3, 18-краун-6, толуол, к.т., BnO, BnO, OBn, O, 'Man', 2-831, 80%, H, BnO, BnO, OBn, H, O, 'Man', 2-832

Схема 2.185. Синтез энантиомерно чистых пергидроинденов **2-832** доминопроцессом реакция HWE/реакция Дильса–Альдера

этого центра приводят в основном к продуктам с противоположной конфигурацией вновь образующихся асимметрических центров, независимо от конфигурации других асимметрических центров субстратов.

Интересно, что могут быть получены также *цис*-аннелированные декалины с использованием слегка модифицированного протокола [420].

Комбинация реакции Виттига и 1,3-диполярного циклоприсоединения была использована Хердейсом и сотр. для синтеза гидроксипроизводных пиперидина из энантиомерно чистого природного соединения [421]. Недавно эти авторы приготовили (+)-дезоксопрозофиллин (**2-837**) [421e], используя как субстрат соединение **2-833**, легко доступное из L-аскорбиновой кислоты [2a]. Обработка **2-833** фосфораном **2-834** в сухом толуоле в течение 5 сут при комнатной температуре дала триазолы **2-836** с почти количественным выходом через интермедиат **2-835**. Реакция длительная, поскольку медленно протекает 1,3-диполярное циклоприсоединение, в то время как реакция Виттига закончилась всего за 80 мин (схема 2.186).

Внутримолекулярное циклоприсоединение в интермедиате **2-835** привело к смеси двух диастереомеров, которые оба могут быть использованы для синтеза (+)-дезоксопрозофиллина (**2-837**), поскольку эпимерный асимметрический центр уничтожается на последующих стадиях [422].

Кавасаки, Сакамото и сотр. использовали реакцию HWE в комбинации с перегруппировкой Кляйзена для введения аллильного остатка в гексагидропирроло[2,3-*b*]индольные алкалоиды [423]. Этот класс соединений включает амауромин [424], ардеемины [425], азсоналенин [426], флустрамины [427], рокефортин [428] и псевдофринамины [429]. Например, псевдофринаминол (**2-842**) был приготовлен олефинированием диастереомерной

Схема 2.186. Синтез (+)-дезоксопрозофиллина (**2-837**)

Схема 2.187. Синтез (–)-псевдофринаминола (**2-842**)

смеси 2-аллилоксииндол-3-она **2-838** диэтилцианометилфосфонатом в присутствии KOBu-*t*. Сначала образуется интермедиат **2-839**, который при нагревании дает индол **2-840** с группировкой аллилвинилового эфира. Это идеальный субстрат для перегруппировки Кляйзена, приводящей к продукту **2-841**, который был превращен в желаемое природное соединение **2-842** (схема 2.187). Наблюдавшуюся высокую селективность перегруппировки Кляйзена, приведшей к оксиндолу **2-841** с *ee* 97%, можно объяснить креслообразным переходным состоянием в реакции энантиомерно чистого индола **2-840**.

Конденсированные имидазолопиридины приготовили Паласиос и сотр. в домино-процессе аза-реакция Виттига/1,5-электроциклическое замыкание

Схема 2.188. Синтез имидазо[1,5-*a*]пиридинов

цикла [430]. Эта гетероциклическая структура найдена в алкалоидах и в биологически активных соединениях [431]; так, этот фрагмент является частью структуры активных краткодействующих нейромускульных блокирующих агентов [432], обратимых ингибиторов фермента H^+,K^+-АТФазы [433] с высокой антисекреторной активностью [434], а также успокаивающих и снотворных лекарств [435]. Скелет имидазо[1,5-*a*]пиридина является основным элементом структуры лекарства Пирмогрел, которое применяется как эффективный ингибитор аггрегации тромбоцитов и тромбоксансинтазы [436]. Для синтеза имидазо[1,5-*a*]пиридинов **2-845** фосфазен **2-843** был обработан альдегидом для индуцирования аза-олефинирования Виттига, которое привело к интермедиату **2-844** (схема 2.188). За этим последовало 1,5-электроциклическое замыкание цикла с образованием желаемого имидазолопиридина **2-845** с хорошим общим выходом.

Следует заметить, что Кинтела и сотр. использовали родственный процесс аза-реакция Виттига/1,5-электроциклизация для получения полигетероциклических структурных элементов, таких как пиридотиенопиридазины и пиримидотиенопиридазины [437]. В этих реакциях фосфазен конденсируется с изоцианатами, изотиоцианатами, а также с CO_2 и CS_2. Кроме образования при аза-реакции Виттига имины могут быть получены простой реакцией альдегидов с первичными аминами. Это было использовано Титце и сотр. для получения 2-аза-1,3-бутадиенов, которые можно вводить в гетеро-реакцию Дильса–Альдера [438].

Так, реакция альдегида **2-846** с аминотиадиазолом **2-847** привела к 1,3-диаза-1,3-бутадиенам **2-848** и **2-849** как промежуточным, которые могут вступать в циклоприсоединение с образованием *транс*-аннелированных продуктов **2-849** и **2-850** (схема 2.189). Авторы показали, что циклоприсоединение не протекает концертным образом, поскольку исходные (*E*)-альдегид **2-846a** и (*Z*)-альдегид **2-846b** дают одну и ту же смесь продуктов. Лашат и сотр. расширили этот процесс, с хорошим результатом использовав анилины в реакции с альдегидами **2-846** [439].

Новые необычные гетероциклические стероиды **2-855** и **2-856** были приготовлены группами Шнайдера, Вёльфлинга и Титце в совместном проекте (схема 2.190). Конденсация секоэстронового альдегида **2-852** с анилином и производными **2-853** в присутствии кислоты Льюиса привела к иону иминия **2-854**, в котором происходит циклоприсоединение с образованием

ксилол, кипяч.

2-846a: R^1 = H, R^2 = Me
2-846b: R^1 = Me, R^2 = H

2-847

2-848/2-849

77%

2-851

2-850

Схема 2.189. Образование 2-аза-1,3-бутадиена и циклоприсоединение

MS 4 Å
BF_3•OEt
CH_2Cl_2
кипяч.

2-852

2-853

2-854

2-856
R = NO_2 (93%)

2-855
R = OMe (95%)
R = CH_3 (87%)

Схема 2.190. Синтез стероидных алкалоидов

гексациклических стероидных алкалоидов **2-855**. Это циклоприсоединение протекает, однако, только если использованы анилин или его производные **2-853** с электронодонорными группами. С анилинами **2-853**, содержащими

2-857
a: R = H
b: R = Me

2-858 (*dr* 1.3:1)

$BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2
–60 °C → к.т.

2-859

2-860

a: R = H: C-1 (*S*) = 38%; C-1 (*R*) = 29%
b: R = Me: C-1 (*S*) = 31%; C-1 (*R*) = 25%

Схема 2.191. Домино-реакция конденсация/циклоприсоединение, ведущая к октагидроакридину **2-860**

электроноакцепторные заместители, были получены D-гомостероиды типа **2-856**, в которых X зависит от использованной кислоты Льюиса; например, в случае $BF_3 \cdot OEt_2$ X = F.

Совсем другое направление реакции наблюдается, если используется 16,17-дигидро-**2-852** с пропильной вместо пропенильной боковой цепью. В этой реакции происходит необычный гидридный сдвиг (см. раздел 2.1.1).

Интересные октагидроакридины **2-860** были получены Бейфуссом и сотр. комбинированием стадии конденсации с редкой внутримолекулярной полярной [$4\pi^+$+2π]-циклизацией α-арилиминиевых ионов **2-859**, образующихся из анилинов **2-857** реакцией с ω-непредельным альдегидом **2-858** (схема 2.191) [440]. Весь домино-процесс выглядит как стереоселективный, потому что образование двух диастереомеров **2-860** может быть объяснено использованием субстрата **2-858** в виде смеси диастереомеров.

В недавней публикации Перумал и сотр. [441] описали конденсацию альдегида **2-863** с анилином **2-864** с образованием имина, который перехватывается диенофилом. Однако при использовании этого подхода происходит межмолекулярное циклоприсоединение, поскольку реакция проводится как трехкомпонентный процесс с использованиемм енольных эфиров или циклопентадиена как диенофилов (схема 2.192). При использовании енольного эфира **2-862** были получены тетрагидрохинолины **2-861**, в то время как с циклопентадиеном образуются трициклические азасоединения **2-865**. Выходы от посредственных до хороших, то же относится и к диастереоселективности.

ArCHO **2-863** + **2-864** → (**2-862**) **2-861**; → (циклопентадиен) **2-865**

5 примеров: выход 40–64% (dr = 26:73–65:35)

1 пример: Ar = Ph, R^1 = COOH
выход 42% (dr = >100:1)

Схема 2.192. Трехкомпонентный процесс образование имина/реакция Дильса–Альдера

2-866 — LDA, THF, –78 °C → к.т. → **2-867** → **2-868** → **2-869**

2-866
a: R^1 = H
b: R^1 = Ph
c: R^1 = Me

2-869
a: R^1 = H (84%)
b: R^1 = Ph (88%)
c: R^1 = Me (40%)

Схема 2.193. Домино-процесс [2,3]-перегруппировка Виттига/анионная окси-перегруппировка Коупа

Салициловые альдегиды не могут быть использованы в этом процессе, так как они образуют дигидропираны, вероятней всего через промежуточный *о*-хинонметид.

[2,3]-Перегруппировки Виттига также могут быть скомбинированы с перициклическим превращением (схема 2.193). По сообщению Хирсмана, обработка эфиров **2-866** LDA при –78 °C в ТГФ с последующим нагреванием реакционной смеси до комнатной температуры приводит сначала к еноляту **2-867** и затем к перегруппированному интермедиату **2-868**, в котором происходит окси-перегруппировка Коупа и образуются α-кетоэфиры **2-869** с выходами от умеренных до высоких [442].

KH, 18-краун-6
Me₂SO, к.т.

2-870a: (*E*)-изомер
2-870b: (*Z*)-изомер

2-871

NaBH₄
MeOH, 0 °C

2-872

2-874:	(*E*)-*син*	/ (*Z*)-*син*	/ (*E*)-*анти*	2-873
Из 2-870a:	73	17	10	(57%)
Из 2-870b:	74	19	7	(44%)

Схема 2.194. Домино-процесс [2,3]-перегруппировка/Виттига/анионная окси-перегруппировка Коупа

Более ранний пример этого типа домино-реакции был сообщен Гривсом и сотр. (схема 2.194) [443]. Обработка (*E*)- или (*Z*)-аллилвинилового эфира **2-870** гидридом калия инициирует [2,3]-перегруппировку Виттига с образованием диена **2-872** через интермедиат **2-871**. Последующая окси-перегруппировка Коупа привела к альдегиду **2-873**, который был восстановлен $NaBH_4$, дав спирты **2-874**. Оба изомера **2-870** дают близкие по соотношению смеси изомеров **2-874** с (*E*)-*син*-изомером как главным продуктом.

Другие типы анионных перициклических домино-реакций были разработаны группами Ямамото и Баи. Первая группа описала уникальную последовательность α-метиленирование/реакция Дильса–Альдера для получения спиранонов [444]. Второй группе новый домино-процесс перегруппировка Пуммерера/[4+3]-циклоприсоединение позволил осуществить синтез 5,7-членной циклической системы, имеющей сходство с ключевым фрагментом псевдоларовой кислоты А [445].

В этой же области трициклические соединения **2-876** были получены Алькайде и сотр. в одну стадию (схема 2.195) [446].

DBU, толуол, 190 °C
88% (*dr* 80:10:10)

(+)-2-875 (+)-2-876

Схема 2.195. Домино-процесс элиминирование/реакция Дильса–Альдера

Схема 2.196. 5-*экзо*-диг-Циклизация/перегруппировка Кляйзена для соединений **2-877**

Комбинация реакции Сакураи [447] как первой стадии с еновой реакцией была разработана Титце и сотр. для синтеза стероидов [448]. Эти работы обсуждаются в главе 4.

Как завершающий пример в этом разделе будет рассмотрен домино-процесс 5-*экзо*-диг-циклизация/перегруппировка Кляйзена, описанный Оваска и сотр. [449]. Реакция аллильного спирта **2-877**, содержащего тройную связь, с MeLi индуцирует нуклеофильное присоединение образовавшегося алкоксида к этой связи с образованием бицикла **2-878** с группировкой аллилвинилового эфира (схема 2.196). Последняя немедленно претерпевает перегруппировку Кляйзена, давая трицикл **2-879**. Интересно, что если тройная связь в реагенте **2-877** имеет на конце кремнийсодержащий заместитель (TMS или TBS), то процесс продолжается перегруппировкой Брука, приводя к силильному енольному эфиру **2-878** как конечному продукту.

Последняя реакция принадлежит к группе анионно-перициклических домино-реакций, которые состоят из трех стадий и будут обсуждаться в следующем разделе.

2.3.1. Анионно-перициклические процессы, сопровождаемые дальнейшими превращениями

Как и ожидалось, существуют также некоторые последовательности, в которых анионно-перициклический домино-процесс сопровождается еще одной реакцией, образующей связь. Примером служит последовательность анионная/перициклическая/анионная реакции, такая как домино-процесс образование иона иминия/аза-перегруппировка Коупа/имино-альдольная

Схема 2.197. Синтез структурного ядра **2-885** иммунодепрессанта FR901483 (**2-886**)

реакция, который часто используется в органическом синтезе, особенно для построения пирролидинового скелета. Группа Бруммонда [450] недавно использовала этот подход в синтезе структуры **2-885**, ядра иммунодепрессанта FR 901483 (**2-886**) [451] (схема 2.197). Этот процесс, вероятней всего, инициируется катализируемым кислотой образованием иона иминия **2-882**. За этим следует аза-перегруппировка Коупа, дающая интермедиат **2-883**, который циклизуется с образованием альдегида **2-884**. Так как это соединение очень нестабильно, оно было превращено в стабильный ацеталь **2-885**. Предложенное промежуточное **2-882** совершенно необычно, так как оно не подчиняется правилу Бредта. Недавно этот подход был успешно использован для формального полного синтеза FR 901483 **2-886** [452].

Кук и сотр. сообщили о синтезе аминокислоты N-бензил-4-ацетилпролин (**2-889**) (схема 2.198) [453]. Эта кислота может быть интересным синтоном для приготовления биологически активных соединенений. Эти авторы также использовали домино-протокол образование иона иминия/аза-реакция Коупа/реакция Манниха. Так, обработка вторичного амина **2-887** глиоксалевой кислотой (**2-888**) сначала дает ион иминия, который приводит к смеси диастереомеров **2-889** с 64%-ным выходом.

Согласно работе группы Агами и Коути, представленной на схеме 2.199, несколько азотсодержащих гетероциклов **2-890** и **2-892** могут быть получены из субстратов **2-891** и глиоксаля при использовании немного различающихся

Схема 2.198. Домино-последовательность конденсация/аза-реакция Коупа/реакция Манниха, ведущая к аминокислоте **2-889**

Схема 2.199. Синтез различных гетероциклов **2-890** и **2-892** при изменении условий реакции

условий реакций [454]. Кроме того, авторы использовали эту плодотворную процедуру для синтеза (–)-α-аллокаиновой кислоты [454c].

Домино-процесс конденсация Кляйзена/еновое декарбоксилирование/альдольная реакция был использован группой Брауна [455] для синтеза спироциклических соединений, которые подобны структурному ядру противоопухолевого антибиотика фредерикамицина А [456]. Мур использовал

Схема 2.200. Домино-последовательность для конструирования поликвинанов

1.1 экв. *t*BuLi, Et_2O
−78 °C → к.т., 1.5 ч
Ph(C=O)Ph, −78 °C, 65%, *dr*>20:1
2-899 **2-900** **2-901** **2-902**

Схема 2.201. Синтез *цис*-бицикло[3.3.0]октенов домино-реакцией карболитиирование/электроциклизация/захват электрофилом

последовательность 1,2-присоединение/окси-реакция Коупа/альдольная реакция для синтеза поликвинанов (схема 2.200) [450]. Присоединение 2-фуриллития (**2-894a**) или 2-тиениллития (**2-894b**) к кетогруппе **2-893** дало линейно сочлененные поликвинаны **2-897a** и **2-897b** соответственно. Как первое промежуточное в этом домино-процессе может быть принят алкоксид **2-895**, в котором происходит окси-перегруппировка Коупа с расширением цикла через переходное состояние с конформацией *цис*-ванна. Последующее винилогичное альдольное присоединение в результате трансаннулярной циклизации приводит к **2-897**.

Этот же подход может быть использован для синтеза ангулярно-сочлененных поликвинанов **2-898** [457].

Новая последовательность реакций, включающая карболитиирование/электроциклизацию/алкилирование была разработана Уильямсом и сотр. для синтеза *цис*-бицикло[3.3.0]октенов [458]. Например, прибавление 1.1 экв. *t*-BuLi при −78 °C к легкодоступному 3-метилен-1,4-циклооктадиену (**2-899**) дало анион **2-900**. После повышения температуры до комнатной произошла дисротаторная циклизация, и затем образовавшийся анион **2-901** был фиксирован реакцией с бензофеноном, приведя к желаемому продукту **2-902** с хорошим общим выходом 65% и с очень хорошей диастереоселективностью >20:1 (схема 2.201). В других случаях трансметаллирование с заменой лития на медь после стадии электроциклизации позволяет далее использовать многие электрофилы, такие как α,β-непредельные кетоны, эпоксиды и т.п. Ясно, что, строго говоря, эти превращения не являются домино-реакциями, но они являются полезными one-pot-процессами и имеют то преимущество, что не требуют выделения интермедиатов.

Мостиковые карбоциклические соединения **2-907** являются интересными целевыми продуктами в органическом синтезе [459]. Быстрый и прямой подход к этим соединениям был разработан Шером и сотр. с использованием тройного домино-процесса [460]. Присоединение винильного реактива Гриньяра **2-904** к кетону **2-903** привело к бициклу **2-907** через интермедиаты **2-905** и **2-906** высокостереоселективно и с выходами от приемлемых до хороших (схема 2.202).

В этом домино-процессе 1,2-присоединение сопровождается ускоряемой алкоголятом окси-перегруппировкой Коупа и трансаннулярной циклизацией Дикмана.

2-904

толуол/THF (3:1)

–78 °C → к.т. или 60 °C

2-903

2-905

2-906

2-907

4 примера: выход 51–82%

Схема 2.202. Синтез мостиковых соединений

tBuLi, Et_2O, –78 °C

затем $MgBr_2$

THF, –78 °C → к.т.

2-908

2-909

53%

2-910

толуол

–78 °C → к.т.

несколько стадий

(+)-CP-263,114 (2-912)

2-911

Схема 2.203. Синтез антибиотика (+)-CP-263,144 (**2-912**)

CSA, толуол, кипяч. 88%

2-913

2-914 (смесь диастереомеров 5:2:1:1)

99% NaH, THF, кипяч.

несколько стадий

N-оксид (±)-жамтина (2-916)

2-915

Схема 2.204. Синтез N-оксида (±)-жамтина (**2-916**)

Более того, авторам удалось успешно применить этот процесс для синтеза антибиотика (+)-CP-263,114 (**2-912**) (схема 2.203) [454]. Превращение бромида **2-908** в винильный реактив Гриньяра **2-909**, сопровождаемое присоединением к кетону **2-910**, привело к мостиковому карбоциклическому соединению **2-911**, из которого было затем получено целевое соединение за небольшое число стадий.

Наконец, обсудим разработанную Падвой и сотр. последовательность, состоящую в образовании иона тиония, его перехвате в ароматическом замещении и алкилировании [462]. Поскольку несколько родственных последовательностей уже были упомянуты в предыдущих разделах, здесь рассмотрим только полный синтез N-оксида (±)-жамтина (**2-916**) (схема 2.204). Это природное соединение является алкалоидом кустарника *Cocculus hirsutus*, распространенного в Пакистане [463].

Катализируемое кислотой превращение субстрата **2-913** дало тетрагидроизохинолин **2-914** с 88%-ным выходом, но как смесь диастереомеров в соотношении 5:2:1:1. Внутримолекулярное алкилирование привело затем к тетрациклу **2-915**, который был превращен в N-оксид (±)-жамтина **2-916**.

Разработка синтетических методов для селективного введения коротких перфторалкильных групп в органические молекулы представляет интерес для создания лекарств [464]. Фторирование часто придает молекулам уникальные свойства, например повышенную метаболитическую стабильность и липофильность и, как следствие, фармакокинетические свойства часто улучшаются [465]. Бургер и сотр. разработали домино-процесс, состоящий в S_N-реакции, скомбинированной с перегруппировками Кляйзена и Коупа, который осуществляет превращение простых фторированных соединений

NaH, THF, 0 °C

2-917 2-918 2-919

R = *p*MeC$_6$H$_4$

46%

2-921 2-920

Схема 2.205. Необычная домино-реакция фторированного фурана **2-917**

в более сложные молекулы, содержащие атомы фтора [466]. Обработка фурана **2-917** 2-гидроксиметилтиофеном (**2-918**) в присутствии NaH при 0 °C сначала приводит к эфиру **2-919** нуклеофильным замещением (схема 2.205). В условиях реакции эфир **2-919** реагирует далее, давая продукт **2-920** в результате [1,3]-тиенильной миграции. Это соединение оказалось нестойким даже при 0 °C. Оно медленно изомеризуется в продукт перегруппировки Коупа, который спонтанно реароматизуется. В целом конечный продукт **2-921** был выделен с 46%-ным выходом.

Совсем недавно группа Алькайде сконструировала конденсированные трициклические системы из моноциклических предшественников новой и элегантной домино-реакцией мезилирование/[3,3]-сигматропная перегруппировка/реакция Дильса–Альдера [467]. Этот домино-процесс будет описан в главе 4.

Анионно-перициклические последовательности с более чем тремя (до шести) независимыми стадиями также известны. Так, Флорент и сотр. опубликовали домино-процесс алкилирование/аза-перегруппировка Коупа/реакция Манниха/элиминирование [468], дающий значительные части 4-алкил-4-гидрокси-2-циклопентеноновой структуры, которая является

N,N-диметиланилин
200 °C

2-922 2-923 2-924

a: R^1 = R^2 = H
b: R^1 = H, R^2 = OMe
c: R^1 = OMe, R^2 = H

a: суберозин (47%)
b: тоддакулин (50%)
c: метилапигравин (55%)

Схема 2.206. Синтез природных кумаринов и их аналогов

центральным элементом пунагландинов [469], клавулонов [470] и хлоровулонов [471]. Кроме этих примеров, появляются превращения с двумя или тремя дополнительными перициклическими стадиями. Так, Тейлор и сотр. разработали анионный/трехкратный перициклический процесс, дающий выход к азотсодержащим полициклам [472], в то время как Мали и сотр. разработали путь к встречающимся в природе кумаринам **2-924**, использующий две перициклические стадии (схема 2.206) [473]. Так, реакция соединений **2-922** с фосфораном **2-923** в N,N-диметиланилине при 200 °С дает природные 6-пренилкумарины [474] суберозин (**2-924a**) и тоддакулин (**2-994b**), а также аналог О-метилапигравин (**2-994c**) с выходом 47–55%.

Рихновский и сотр. недавно описали до этого неизвестную домино-реакцию присоединение по Михаэлю/оксониевая перегруппировка Коупа/альдольная реакция, дающую тетрагидропирановые циклы [475]. Это превращение родилось из процесса аннелирования (см. раздел 2.1), который был открыт этой же группой.

2.4. Комбинации анионных и катализируемых переходными металлами реакций

До сих пор очень немного исследований было проведено по разработке домино-процессов, объединяющих анионную и катализируемую переходным металлом реакции. Тем не менее было опубликовано несколько примеров, которые, как следовало ожидать, касаются катализируемого палладием построения простых гетероциклических структур. Например, изоиндолиноны **2-931** стали доступны подходом, использующим дигалогенид **2-926**, первичные амины **2-927** и монооксид углерода в присутствии палладиевых наночастиц, полученных из палладацикла **2-925**, как описано Григгом и сотр. (схема 2.207) [476]. На первой стадии нуклеофильное замещение амином **2-927** бензилбромидной группировки в галогениде **2-926** образует бензиламин **2-928**, в котором происходят окислительное присоединение Pd^0 и последующее внедрение CO, давая интермедиат **2-930**. Реакция циклизации в последнем приводит к желаемым изоиндолинонам **2-931**.

Другая последовательность, включающая анионную и Pd-катализируемую стадии, была описана группами Росси и Аркади [477]. Эти авторы приготовили замещенные тетрагидро-2*H*-пирроло[3,2-*c*]пиразолоны **2-934** из гидразонов **2-932** и арилгалогенидов или алкенилтрифлатов **2-933** (схема 2.208). Первой стадией является образование пиразолона. Далее следуют расщепление карбамидной группировки пиперидином и меж- и внутримолекулярные реакции Хека с реагентом **2-933**.

Хотя арилгалогениды являются предпочтительными субстратами для реакций Хека, соли диазония также вызывают большой интерес, в основном по причинам экономии [478]. Имея это в виду, группа Беллера применила

1 мол.%

2-925

2-926

NH_2R 2-927, K_2CO_3
1 атм CO, к.т., DMF

Pd(0)

2-931

2-928

HI

2-930

2-929

CO

Опыт	Амин 2-927	Продукт 2-931	Выход, %
1	$BnNH_2$	a	72
2	Метиловый эфир L-фенилаланина	b	33
3	Пропаргиламин	c	51

Схема 2.207. Синтез изоиндолинонов

2-932 + R^3–X (2-933) → 2-934

5 мол.% $Pd(OAc)_2$
5 мол.% dppf
пиперидин, к.т.
62–67%

Схема 2.208. Синтез пирролопиразолонов

2-935 + (1 атм) → 2-936

5. мол.% $Pd(OAc)_2$, *t*BuONO
20–30 °C, $AcOH/CH_2Cl_2$
64–72%
R = *p*Cl, *m*Cl, *o*F, *p*OMe

Схема 2.209. Синтез стиролов **2-936** из анилинов **2-935**

R¹, R², OH **2-937** + Z, Z', R³ **2-938** ⇌ [R¹, R², O, Θ, Z, Z', R³] **2-939** —(10 мол.% BuLi; 5 мол.% $Pd(OAc)_2$; 5 мол.% PPh_3; THF, 0°C → к.т.)→ R¹, R², O, Z, Z', R³ **2-940**

Опыт	Спирт	Акцептор	Продукт	Выход, %
1	OH	EtO_2C, CO_2Et, Ph	CO_2Et, CO_2Et, O, Ph	94
2	OH	EtO_2C, CN, Ph	CO_2Et, CN, O, Ph	47
3	OH	EtO_2C, O, Ph	CO_2Et, C(O)Me, O, Ph	86
4	OH	EtO_2C, CO_2Et	CO_2Et, CO_2Et, O	66
5	OH	EtO_2C, CO_2Et, Ph	CO_2Et, CO_2Et, O, Ph	92[a]
6	OH	EtO_2C, CO_2Et, Ph	CO_2Et, CO_2Et, O, Ph	62

[a] Смесь диастереомеров (цис/транс 1:2).

Схема 2.210. Синтез 3-метилентетрагидрофуранов **2-940**

домино-последовательность диазотирование/реакция Хека для взаимодействия замещенных анилинов **2-935** с этиленом (схема 2.209) [479]. Эта реакция лучше всего протекает в присутствии $Pd(OAc)_2$ и *t*-BuONO как диазотирующего реагента в смеси уксусной кислоты и CH_2Cl_2. В этих условиях желаемые стиролы **2-936** были получены с выходами до 72%.

Бальме и сотр. описали процедуру приготовления высокофункционализированных фуранов **2-940** (схема 2.210) [480]. Их подход основан на нуклеофильном присоединении по Михаэлю пропаргильных спиртов **2-937** к алкилиден- или арилиденмалонатам **2-938**, сопровождаемом катализируемой палладием циклизацией через карбанион **2-939**. Реакции с первичными пропаргильными спиртами приводят к образованию только одного диастереомера, в то время как использование несимметрично замещенных пропаргильных спиртов дает смесь двух диастереомеров.

1) KH, DCE, 0 °C
2) 0.5 экв. $Cu(OAc)_2$
70 °C

2-941a: n = 1
2-941b: n = 2

2-942

2-943a: n = 1 (67%)
2-943b: n = 2 (64%)

Схема 2.211. Синтез индолов **2-943**

При использовании пропаргильных аминов как субстратов аналогичным путем были приготовлены замещенные 3-метиленпирролидины с выходами от хороших до высоких [481]. Здесь, в отличие от первоначально использованных солей палладия, медь оказалась предпочтительным металлом и была введена в реакционную смесь как CuI в количестве 3–20 мол.%. Хотя точная роль металла неясна, полагают, что соединение меди(I) образуется как интермедиат.

В продолжение обсуждаемой реакции Хироя и сотр. использовали $Cu(OAc)_2$ для синтеза индолов **2-943** с приемлемыми выходами из соответствующих этиниланилинов **2-941** через интермедиат **2-942** домино-реакцией межмолекулярное присоединение по Михаэлю/катализируемое медью нуклеофильное замещение тозилата (схема 2.211) [482].

Как заключительный пример в этом разделе приведем превращение α,β-непредельных альдегидов, содержащих атом хлора или брома в β-положении, в пятичленные лактамы или лактоны, механизм которого весьма интересен. В этом превращении, разработанном Рюк-Браун и сотр., в реакции с $[C_5H_5(CO)_2Fe]Na$ образуется промежуточное соединение железа, которое дает продукты присоединением либо первичного амина и $TiCl_4$, либо металлоорганического алкана, такого как RMgX или RLi [483].

2.5. Анионно-окислительные и анионно-восстановительные процессы

Среди анионно-восстановительных домино-превращений наиболее часто встречается восстановительное аминирование карбонильных соединений, сопровождаемое образованием лактама. Как и многие другие, Абдель-Магид и сотр. использовали этот подход для синтеза γ- и δ-лактамов **2-949** либо из кетона **2-944** и амина **2-945**, либо из амина **2-946** и кетона **2-947** через интермедиат **2-948**, используя триацетоксиборогидрид натрия (схема 2.212) [484].

Подобным путем могут быть приготовлены и пиперазиноновые производные присоединением образовавшегося амина к карбоксилатной группе

Схема 2.212. Восстановительное аминирование/лактамизация

Схема 2.213. Восстановительное аминирование секологанина (**2-951**)

а) $BnNH_2$, MeOH, к.т. затем $NaBH_4$, 0 °C → к.т.

Схема 2.214. Синтез камптотецина (**2-955**)

или внутримолекулярным алкилированием хлорметильной группой, присутствующей в субстрате [485].

Титце и сотр. использовали этот процесс для синтеза из секологанина (**2-951**) монотерпеновых алкалоидов баканкозина (**2-950**) и ксилостозидина (**2-952**), а также их аналогов (схема 2.213) [486].

Комбинация восстановительного аминирования и присоединения по Михаэлю была использована в синтезе противоопухолевого алкалоида камптотецина (**2-955**) через трицикл **2-954**, исходя из хинолинового альдегида **2-953** и бензиламина (схема 2.214) [487].

Кроме домино-реакции восстановительное аминирование/лактамизация, другой важной анионно-восстановительной домино-реакцией является

2 экв. R^2CHO **2-956** + **2-957** → (10 мол.% $Zr(OtBu)_4$/лиганд **2-959**, CH_2Cl_2, 0 °C; 75–88%, 30–57% *ee*) **2-958** (5 примеров)

Схема 2.215. Энантиоселективный процесс альдольная реакция/реакция Тищенко

последовательность альдольная реакция/реакция Тищенко. В ее классическом варианте две молекулы способного к енолизации альдегида присоединяются друг к другу, образуя альдоль, который затем восстанавливается третьей молекулой альдегида, давая моноэфиры 1,3-диолов с внутримолекулярным сдвигом гидрида [488]. Тем не менее ценность этого доминопревращения значительно увеличивается при реакции альдегидов с кетонами. При использовании этих субстратов в одном процессе возникают три соседних асимметрических углеродных центра определенной конфигурации [489]. Что касается енолятной части, для генерирования реакционноспособных енолятов были использованы предварительно полученные енольные силиловые эфиры [489a], Li-еноляты [489b] и Sm-еноляты [490], а также подходящие кетоны в комбинации с каталитическими количествами алкоголятов металлов [491]. Недавно другая исследовательская группа сообщила, что альдоли кетонов, например диацетоновый спирт **2-957**, также можно использовать для генерирования *in situ* енолятов металлов, осуществляя их ретро-альдольный распад обработкой катализаторами на основе циркония или алюминия (схема 2.215) [492]. Шнайдер и сотр. показали, что эти еноляты могут быть вовлечены в домино-последовательность альдольная реакция/реакция Тищенко с 2 экв. алифатического альдегида **2-956** с образованием моноэфиров 1,3-*анти*-диолов **2-958** с выходами от хороших до прекрасных, полной *анти*-диастереоселективностью и с энантиомерным избытком до 57% при использовании циркониевого катализатора с TADDOL **2-959** в роли хирального лиганда [493].

Кроме того, домино-процесс альдольная реакция/реакция Тищенко был использован группой Вуда и Крюса [494] для быстрого синтеза природного соединения люминацина D (**2-965**). Люминацины принадлежат к растущему классу противоопухолевых агентов, которые влияют на ангиогенез (процесс неоваскуляризации, которым растущая опухоль обеспечивает себя кровью) [495]. Люминацины были выделены из актиномицета *Streptomyces* sp. [496] и проявляют свое антиангиогенное действие, связываясь с до сих пор неизвестным внутриклеточным рецептором [497].

Как показано на схеме 2.216, генерирование Sm-енолята кетона **2-960** обработкой SmI_2 в ТГФ, сопровождаемое последовательным присоединением

Схема 2.216. Синтез люминацина D (**2-965**)

Схема 2.217. Домино-реакция присоединение по Михаэлю/MPV для α,β-непредельных кетонов

(*E*)-2-бром-2-пентеналя (**2-961**) и ацетальдегида (**2-962**), привело после щелочной обработки к диолу **2-964** как единственному диастереомеру с прекрасным выходом 96%. Наблюдавшаяся высокая степень диастереоселективности, по-видимому, обеспечивается структурой восьмичленного хелатного цикла **2-963** [498].

Последовательность присоединение по Михаэлю/восстановление по Меервейну–Понндорфу–Верлею (MPV), разработанная Ноде и сотр., явля-

рофекоксиб (Vioxx) (**2-972**) **2-973**

Схема 2.218. Примеры трициклических соединений, селективных ингибиторов COX-2

DBU, MeCN, к.т. O_2 воздуха

2-974 **2-975** **2-976**

Опыт	Субстрат **2-974**	Ar^1	Ar^2	X	Продукт **2-976**	Выход, %
1	**a**	Ph	*p*MeOPh	O	**a**	81
2	**b**	Ph	*m*FPh	O	**b**	88
3	**c**	pNO_2Ph	Ph	O	**c**	70
4	**d**	*p*MePh	Ph	O	**d**	71
5	**e**	Ph	Ph	$NpFC_6H_4$	**e**	61

Схема 2.219. Промотируемая основанием реакция циклизация/окисление для соединений **2-974**

ется еще одной легко применимой стратегией для создания трех соседних асимметрических центров [499]. Что касается продуктов реакций, использование этой методологии позволило получить энантиомерно чистые меркаптоспирты **2-970/2-971** из α,β-непредельных кетонов **2-967** и спирта (–)-**2-966** через интермедиаты **2-968** и **2-969** с выходами от умеренных до хороших и с очень хорошей диастереоселективностью (схема 2.217).

Анионно-окислительные домино-последовательности также были разработаны. Например, в синтезе новых диарилгетероциклов, таких как ингибиторы COX-2 [500], включая рофекоксиб (Vioxx) **2-972** [501] (который недавно был удален из продажи) или производное пирролин-2-она **2-973** [494], Пал и сотр. сообщили о до сих пор уникальной домино-последовательности альдольная конденсация/окисление (схема 2.218) [503].

Реакция диарильных соединений **2-974** с 3 экв. DBU при комнатной температуре сначала приводит к внутримолекулярной альдольной конденсации, дающей цикл **2-975**. Если реакция проводится на воздухе, это сопровождается окислением атмосферным кислородом с образованием

30 мол.% BINOL, 30 мол.% Ti(O*i*Pr)$_4$
20 экв. *i*PrOH, 15экв. Sn(allyl)$_4$, CH_2Cl_2, к.т.
затем 1.0 экв. TBHP (5–6 M в декане)
72–89%
88–96% *ee*

2-977
n = 1 или 2

2-978
R = Me, C_5H_{11}, CH_2Ph, CH_2OTBS

Схема 2.220. Синтез эпоксиспиртов

3,4-диарилзамещенных производных малеинового ангидрида или малеимида **2-976** (схема 2.219).

Совсем недавно были опубликованы два примера, в которых окислительной стадией служило эпоксидирование. Так, Тейлор и сотр. описали S_N-раскрытие цикла/эпоксидирование 1,2-диоксинов [504], а группа Уолша разработала практичную методологию асимметрическое аллилирование/эпоксидирование, используя α,β-непредельные циклические кетоны как субстраты (схема 2.220) [505]. Как продукты были получены эпоксиспирты **2-978**, обычно с очень хорошими выходами и с прекрасными значениями *ee*.

Строго говоря, эта процедура не является домино-процессом, поскольку *трет*-бутилгидропероксид добавляется после окончания аллилирования, однако это очень впечатляющее и полезное превращение для быстрого введения трех соседних асимметрических центров, включая группировку третичного спирта.

Литература

1. H. C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366.
2. (a) D. Spitzner, K. Oesterreich, *Eur. J.* Org. *Chem.* **2001**, 1883–1886; (b) R. A. Lee, *Telrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3333–3336; (c) D. Spitzner, *Telrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3349–3350.
3. H. Hagiwara, A. Morii, Y. Yamada, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2003**. *44*, 1595–1597.
4. D. S. Ming, D. Q. Yu, Y. Y. Yang, C. H. He, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5205–5208.
5. (a) H. Oikawa, T. Yokota, A. Ichihara, S. Sakamura, *J. Chem. Soc ., Chem. Commun.* **1989**, 1284–1285; (b) H. Oikawa, Y. Suzuki, A. Naya, K. Katayama, A. Ichihara, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3605–3606; (c) A. Ichihara, H. Tazaki, S. Sakamura, *Telrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5373–5376.
6. (a) H. Hagiwara, K. Kobayashi, S. Miya, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, T. Okamoto, M. Kobayashi, I. Yamamoto, S. Ohtsubo, M. Kato, H. Uda, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5969–5976; (b) H. Hagiwara, K. Kobayashi, S. Miya, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, Org. *Lett.* **2001**, *3*, 251–254; (c) та же домино последовательиость была применена

для синтеза (+)-компактина, см.: H. Hagiwara, T. Nakano, M. Konno, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 777–783.

7. (a) M. C. Carreño, M. Ribagorda, G. H. Posner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2877–2878; (b) другие применения, см.: M. C. Carreño, C. García Luzón, M. Ribagorda, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 208–216.
8. (a) B. Achmatowicz, E. Gorobets, S. Marczak, A. Przezdziecka, A. Steinmeyer, J. Wicha, U. Zügel, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2891–2895; (b) S. Marczak, K. Michalak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, J. Wicha, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2218–2223; (c) K. Michalak, W. Stepanenko, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7657–7658.
9. A. Barco. S. Benetti, C. De Risi. P, Marchetti. G. P. Pollini, V. Zanirato, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 337–340.
10. K. Voigt, A. Lansky, M. Noltemeyer, A. de Meijere, *Liebigs Ann.* **1996**, 899–911.
11. T. Yakura, T. Tsuda, Y. Matsumura, S. Yamada, M. Ikeda, *Synlett* **1996**, 985–986.
12. (a) Недавний обзор некоторых домино-процессов присоединение по Михаэлю/альдольная рекция: T. Kataoka, H. Kinoshita, *Eur. J.* Org. *Chem.* **2005**, 45–48; (b) Интересный предыдущий пример, см. M. Suzuki, H. Koyano, Y. Morita, R. Noyori, *Synlett* **1989**, *1*, 22–23.
13. N. Giuseppone, Y. Courtaux, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845–7848.
14. K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3666–3672.
15. M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1237–1256 и цитированная там литература.
16. T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Inl. Ed.* **1996**, *35*, 104–106.
17. (a) L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J.* Org. *Chem.* **2002**, *67*, 7244–7254; (b) L. A. Arnold, R. Naasz, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5841–5842.
18. H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920–1923.
19. (a) R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 75–125; (b) R. S. Ward, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5029–5041; (c) R. S. Ward. *Synthesis* **1992**, 719–730; (d) S. Yamamura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1985**, *43*, 583–593.
20. A. Pelter, R. S. Ward, N. P. Storer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10829–10838.
21. T. Ogiku, S. Yoshida, T. Kuroda, M. Takahashi, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3495–3497.
22. (a) N. Jaber, J.-C. Fiaud, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9157–9159; (b) N. Jaber, M. Assié, J.-C. Fiaud, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 3075–3083; (c) Для сравнения см. также ссылку [13].
23. X.-F. Yang, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4431–4434.
24. (a) Z. Han, S. Uehira, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7854–7857; (b) M. Shi, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406–411; (c) S. Uehira, Z. Han, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1383–1385; (d) M. Shi, J.-K. Jiang, S.-C. Cui, Y.-S. Feng, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 390–393; (e) K. Yagi, T. Turitani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111–3114.
25. G. Li. X. Xu, D. Chen, C. Timmons, M. D. Carducci, A. D. Headley. Org. *Lett.* **2003**, *5*, 329–331.
26. (a) H.-X. Wei, J. J. Gao, G. Li, P. W. Paré, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5677–5680; (b) G. Li, H.-X. Wei, J. J. Gao, J. Johnson, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1765–1773; (c) H.-X. Wei, J. J. Gao, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9119–9122; (d) G. Li, H.-X. Wei, B. S. Phelps, D. W. Purkiss, S. H. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 823–826; (e) H.-X. Wei, S. H. Kim, T. D. Caputo, D. W. Purkiss, G. Li, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2397–2401.
27. (a) H.-X. Wei, J. Hu, D. W. Purkiss, P. W. Paré, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 949–952; (b) Эта последовательность может быть продолжена на еще одну стадию,

давая родственные продукты. Дополнительные детали см.: H.-X. Wei, S. H. Kim, G. Li, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3691–3693.

28. (a) Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1467–1469; (b) Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6428–6429; (c) H. Inoue, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 83–90.
29. H. Inoue, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5864–5867.
30. (a) M. Ono, K. Nishimura, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6979–6982; (b) Родственные трехкомпонентные реакции присоединение по Михаэлю/альдольная реакция см.: A. Kamimura, H. Mitsudera, Y. Omata, K. Matsuura, M. Shirai, A. Kakehi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9817–9826; A. Kamimura, H. Mitsudera, S. Asano, A. Kakehi, M. Noguchi, *Chem. Commun.* **1998**, 1095–1096.
31. M. Ono, K. Nishimura, H. Tsubouchi, Y. Nagaoka, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8199–8203.
32. (a) S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359–366; (b) M. Hayashi, S. Yaginuma, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 675–680.
33. (a) P. M. Ueland, *Pharmacol. Rev.* **1982**, *34*, 223–253; (bl M. Inaba, K. Nagashima, S. Tsukagoshi, Y. Sakurai, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 1063–1067; (c) M. S. Wolfe, R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1521–1530; (d) S. Shuto, T. Obara, M. Toriya, M. Hosoya, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 324–331.
34. C. Schneider, O. Reese, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2585–2594.
35. S. Kaneko, T. Yoshino, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5471–5484.
36. (a) J.-S. Liu, Y.-L. Zhu, C.-M. Yu, Y.-Z. Zhou, Y.-Y. Han, F.-W. Wu, B.-F. Qi, *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837–839; (b) W. A. Ayer, L. M. Browne, H. Orszanska, Z. Valenta, J.-S. Liu, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1538–1540; (c) X.-C. Tang, P. D. Sarno, K. Sugaya, E. Giacobini, *J. Neurosci. Res.* **1989**, *24*, 276–285; (d) A. P. Kozikowski, *J. Hemerocyclic Chem.* **1990**, *27*, 97–105.
37. (a) R. S. E. Corn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4710–4711; (b) K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1157–1161.
38. N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272–1277.
39. (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; см. также: (c) T. Arai, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**. *35*, 104–106; (d) T. Bui, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951–6954.
40. H. S. P. Rao, S. P. Senthilkumar, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2591–2594.
41. (a) J. Rodriguez, *Synlett* **1999**, 505–518; (b) M.-H. Filippini, R. Faure, J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6872–6882; (c) N. Ouvrard, P. Ouvrard, J. Rodriguez, M. Santelli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 571–572.
42. M.-H. Filippini, J. Rodriguez. M. Santelli, *J. Chem. Soc.* **1993**, 1647–1648.
43. M.-H. Filippini. J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3034–3035.
44. D. F. Cauble, J. D. Gipson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1110–1111.
45. T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.
46. K. Agapiou, D. F. Cauble, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4528–4529.
47. (a) H. N. C. Wong, K.-L. Lau, K.-F. Tam, в: *Small Ring Compounds in Organic Synthesis I* (Ed.: A. de Meijerel), Springer-Verlag, Berlin, **1986**, pp. 83–163; (b) R. D. Clark, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 248–253; (c) R. D. Clark, K. G. Untch, *J. Org. Chem.* **1979**. *44*, 253–255.
48. (a) M. Ihara, T. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *Synthesis* **1995**, 1405–1406;

(b) M. Ihara, T. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8092–8100; (c) M. Ihara. T. Taniguchi, K. Makita, M. Takano, M. Onishi, N. Taniguchi, K. Fukumoto, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8107–8115; (d) M. Ihara, M. Ohnishi, M. Takano, K. Makita, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4408–4410.

49. (a) J. E. Banfield, D. S. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 2247–2256; (b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555–5557; (c) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, J. Uenishi, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557–5558; (d) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558–5560; (e) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560–5562.

50. (a) E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, P. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1775–1778; (b) K. D. Croft, E. L. Ghisalberti, P. R. Jeffries, D. G. Marshall, C. L. Raston, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1529–1536; (c) M. L. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2425–2426; (d) W. G. Dauben, G. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4252–4258.

51. (a) J. Leimner. H. Maeschall. N. Meier, P. Weyerstahl, *Chem. Lett.* **1984**, *10*, 1769–1772; (b) T. Honda, K. Ueda, M. Tsubuki, T. Toya, A. Kurozumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, *7*, 1749–1754.

52. E. Fattoarusso, V. Lanzotti, S. Magno, L. Mayol, M. Pansini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6921–6924.

53. (a) J. J. Beereboom, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3525–3526; (b) J. J. Beereboom, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4230–4234; (c) R. B. Bates, M. J. Onore, S. K. Paknikar, C. Steelink, *Chem. Commun.* **1967**, 1037–1038.

54. (a) K. Shiomi, H. Iinuma, M. Hamada, H. Naganawa, M. Manabe, C. Matsuki, T. Takeuchi, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 487–493; (b) Y. Hori, Y. Abe, N. Shigematsu, T. Goto, M. Kohsaka, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1890–1893.

55. (a) S. Toki, K. Ando, M. Yoshida, I. Kawamoto, H. Sano, Y. Matsuda, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 88–93; (b) S. Toki, K. Ando, I. Kawamoto, H. Sano, M. Yoshida, Y. Matsuda, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1047–1054; (c) S. Toki, E. Tsukuda, M. Nazawa, H. Nonaka, M. Yoshida, Y. Matsuda, *Biol. Chem.* **1992**, *267*, 14884–14892.

56. A. Zeeck, P. Ruß, H. Laatsch, W. Loeffler, H. Wehrle, H. Zähner, H. Holst, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 957–978.

57. (a) T. Ichihashi, M. Izawa, K. Miyata, T. Mizui, K. Hirano, Y. Takagishi, *Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284(1)*, 43–50; (b) S. Hara, J. Higaki, K. Higashino, M. Iwai, N. Takasu, K. Miyata, K. Tonda, K. Nagata, Y. Go, T. Mizui, *Life Sci.* **1997**, *60(24)*, 365–370.

58. (a) Napyradiomycin A1: K. Tatsuta, Y. Tanaka, M. Kojima, H. Ikegami, *Chem. Lett.* **2002**, 14–15; (b) ES-242–4: K. Tatsuta, T. Yamazaki, T. Mase, T. Yoshimoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1771–1772

59. D. Drochner, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 211–215.

60. M. Mori, S. Takechi, S. Shimizu, S. Kida, H. Iwakura, M. Hajima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1165–1168.

61. J. P. Deville, V. Behar, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1403–1405.

62. (a) N. Matsumoto, T. Tsuchida, M. Maruyama, R. Sawa, N. Kinoshita, Y. Homma, Y. Takahashi, H. Iinuma, H. Naganawa, T. Sawa, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 953–954; (b) N. Matsumoto, T. Tsuchida, M. Maruyama, N. Kinoshita, Y. Homma, H. Iinuma. T. Sawa, M. Hamada, T. Takeuchi. *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 269–275; (c) N. Matsumoto, T. Tsuchida, H. Nakamura, R. Sawa, Y. Takahashi, H. Naganawa, H. Iinuma, T. Sawa, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 276–280.

63. D. V. Kozhinov, V. Behar, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1378–1379.

64. U. Groth, W. Halfbrodt, T. Köhler, P. Kreye, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 885–890,

65. T. Yoshihara, S. Togiya, H. Koshino, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5551–5554.

66. Родственные домино процессы см.: U. Groth, W. Halfbrodt, A. Kalogerakis, T. Köhler, P. Kreye, *Synlett* **2004**, 291–294.
67. A. Covarrubias-Zúñiga, J. Diaz-Dominguez, J. S. Olguín-Uribe, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1373–1381.
68. (a) B. Gosio, *Riv Igiene. Sanita Pubbl. Ann.* **1896**, *7*, 825; (b) B. Gosio, *Riv Igiene. Sanita Pubbl. Ann.* **1896**, *7*, 869; (c) B. Gosio, *Riv Igiene. Sanita Pubbl. Ann.* **1896**, *7*, 961.
69. C. M. Beaudry, J. P. Malerick, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757–4778.
70. D. W. Jeffery, M. V. Perkins, J. M. White, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1581–1584.
71. M. Gavagnin, E. Mollo, G. Cimino, J. Ortea, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4259–4262.
72. (a) D. W. Jeffery, M. V. Perkins, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8667–8671; (b) D. W. Jeffery, M. V. Perkins, J. M. White, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 407–409.
73. J. Zhang, J. L. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7555–7559.
74. (a) D. Enders, J. Kirchhoff, D. Mannes, G. Raabe, *Synthesis* **1995**, 659–666; Родственные домино процессы см.: (b) D. Enders, J. Wiedemann, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 699–706; (c) D. Enders, W. Bettray, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1994**, 1322–1326.
75. S. Chan. T. F. Braish, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9943–9950.
76. (a) K. Bevan, J. S. Davies, C. H. Hassall, R. B. Morton, D. A. S. Phillips, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 514–521; (b) C. H. Hassall, Y. Ogihara, W. A. Thomas, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 522–525; (c) C. H. Hassall, R. B. Morton, Y. Ogihara, D. A. S. phillips, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 526–531; (d) C. H. Hassall, W. A. Thomas, M. C. Moschidis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2369–2376.
77. K. J. Hale, N. Jogiya, S. Manaviazar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7163–7166.
78. (a) T. H. Mäkelä, S. A. Kaltia, K. T. Wähälä, T. A. Hase, *Steroids* **2001**, *66*, 777–784; (b) T. H. Mäkelä, K. T. Wähälä, T. A. Hase, *Steroids* **2000**, *65*, 437–441.
79. A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, P. Maddocks, *Tetrahedron: Asymm.* **1992**, *3*, 239–242.
80. J. P. Marino, M. B. Rubio, G. Cao, A. de Dios. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398–13399.
81. P. Forns, A. Diez, M. Rubiralta, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7882–7888.
82. J. E. Saxton, in: *The Alkaloids. Vol. 51* (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1998**, Chapter 1.
83. (a) J. P. Marino, M. Neisser, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7687–7689; (b) J. P. Marino, A. D. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7643–7644; (c) J. P. Marino, M. Neisser, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*. 966–968.
84. J. D. White, Q. Xu, C.-S. Lee, F. A. Valeriote, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2092–2102.
85. T. R. R. Pettus, M. Inoue, X.-T. Chen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6160–6168.
86. (a) Y. Fukuyama, N. Shida, M. Kodama, H. Chaki, T. Yugami, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 2270–2272; (b) Y. Fukuyama, Y. Hata, M. Kodama, *Planta Med.* **1997**, *63*, 275–277; c) H. Tsukui, I. Nihonmatsu, *Dev. Brain Res.* **1988**, *39*, 85–95.
87. (a) F. Hefti, *J. Neurobiol.* **1994**, 1418–1435; (b) F. Hefti. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1997**, *37*, 239–267; (c) Ингибиторы холинэстеразы, такие как денепезил (Арицепт) и такрин (Когнекс), которые способны увеличивать уровень ацетилхолина, теперь используются в терапии болезни Альцгеймера. См. обзор: E. Giacobini, *Neurochem. Int.* **1998**, *32*, 413–419.
88. (a) E. P. Abraham, P. B. Loder, in: *Cephalosporins and Penicillins; Chemistry and Biology* (Ed.: E. H. Flynn). Academic Press, New York, **1972**, pp. 1–26; (b) S. Kukolja, R. R. Chauvette, in: *Chemistry and Biology of β-Lactam Antibiotics* (Eds.: R. B. Morin, M. Gorman), Academic Press, New York, **1982**, Vol. 1, pp. 93–198; (c) W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180–202.
89. J. Kant, J. A. Roth, C. E. Fuller, D. G. Walker, D. A. Benigni, V. Farina, *J.* Org. *Chem.* **1994**, *59*. 4956–4966.

90. K. Tomatsu, A. Shigeyuki, S. Masuyoshi, S. Kondo, M. Hirano, T. Miyaki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1987**, *40, 1175*–1183.
91. M. W. Nötzel, M. Tamm, T. Labahn, M. Noltemeyer, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3850–3852.
92. M. W. Nützel, T. Labahn, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3025–3030.
93. (a) M. C. Pirrung, J. Cao, J. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60,* 5790–5794; (b) M. C. Pirrung, H. Han, J. Chen, *J.* Org. *Chem.* **1996**, *60,* 4527–4531; (c) M. C. Pirrung, L. M. Kaiser, J. Chen, *Biochemistry* **1993**, *32*, 7445–7450.
94. K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett* **1994**, 575–583.
95. V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, F. M. Perna, J. Barluenga, *J. Org. Chem.* **2005**, *70,* 5852–5858.
96. (a) J. A. Peters, *Synthesis* **1979**, 321–336; (b) J. A. Peters, J. M. A. Baas, B. V. D. Graf, J. M. V. D. Toorn, H. V. Bekkum, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3313–3323; (c) C. Jaime, E. Osawa, Y. Takeuchi, P. Camps, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4514–4519; (d) A. Gambacorta, G. Fabrizi, P. Bovicelli, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4459–4464.
97. A. Srikrishna, T. Jagadeeswar Reddy. P. Praveen Kumar, *Synlett* **1997**, 663–664.
98. (a) R. C. Bunce, J. C. Allison, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2175–2186; (b) R. A. Bunce, C. J. Peeples, P. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1727–1733.
99. Обзор гомоэритриновых алкалоидов см.: R. I. Bick, S. Panichanun, in: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. VII* (Ed.: S. W. Pelletier), Springer-Verlag, New York, **1990**, Chapter 1.
100. M.-A. Le Dréau, D. Desmaële, F. Dumas, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2933–2935.
101. (a) J. Aubé, G. L. Milligan, C. J. Mossman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1635–1637; (b) J. Aubé, G. L. Milligan, C. J. Mossman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965–8966; (c) W. H. Pearson, J. M. Schkeryantz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5291–5294.
102. D. Obrecht, F. Gerber, D. Sprenger, T. Masquelin. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80,* 531–537.
103. O. A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusanio, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8178–8181.
104. A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13233–13250.
105. G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli,. E. Rossi. *Synlett* **2002**, 1912–1916.
106. (a) K. Makino, O. Hara, Y. Takiguchi, T. Katano, Y. Asakawa, K. Hatano, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8925–8929; (b) O. Hara, K. Sugimoto, K. Makino, Y. Hamada, *Synlett* **2004**, 1625–1627.
107. (a) B. Lesch, S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 115–118; (b) C. F. Nising, U. K. Ohnemüller (née Schmid), S. Bräse, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 307–309.
108. M. Nakamura, C. Liang, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2015–2017.
109. P. Saikia, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8725–8727.
110. N. Cramer, S. Laschat, A. Baro, H. Schwalbe, C. Richter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 820–822.
111. (a) K. Krohn, M. Riaz, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 293–294; (b) K. Krohn, M. Riaz, U. Flörke, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1261–1270.
112. A. Alexakis, S. March, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8753–8757.
113. (a) Выделение и определение абсолютной конфигурации клавукерина А см.: M. Kobayashi, B. W. Son, M. Kido, Y. Kyogoku, I. Kitawaga, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2160–2163; (b) Определение абсолютной конфигурации изоклавукерина см.: T. Kusumi, T. Hamada, M. Hara, M. O. Ishitsuka, H. Ginda, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2019–2022.
114. (a) T. Fujimoto, Y. Takeuchi, K. Kai, Y. Hotei, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1263–1264; (b) T. Fujimoto, Y. Uchiyama, Y. Kodama, K. Ohta, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7322–7323; (c) T. Fujimoto, Y. Kodama, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6627–6630; (d) T. Nagao, T. Suenaga, T. Ichihashi, T. Fujimoto,

I. Yamamoto, A. Kakehi, R. Iriye, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 890–893;
(e) N. Kishimoto, T. Fujimoto, I. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5988–5992.
115. (a) W. S. Browers, T. Ohta, J. S. Cleere, P. A. Marsella, *Science* **1976**, *193*, 542–547; (b) E. E. Schweizer, O. Meeder-Nycz, in: *Chromenes, Chromanes, Chromones* (Ed.: P. Ellis), Wiley-Interscience, New York, **1977**, pp. 11–139; (c) G. P. Ellis, I. M. Lockhart. *Chromans and Tocopherols,* Wiley-Interscience, New York, **1981**; (d) G. Broggini, F. Folcio, N. Sardone, M. Sonzogni, G. Zecchi, *Tetrahedron: Asymm,* **1996**, *7*, 797–806 и ссылки из этой статьи.
116. H. L. van Lingen. W. Zhuang, T. Hansen, F. P. J. T. Rutjes, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953–1958.
117. G. W. Burton, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 194–201 и ссылки из этой статьи.
118. R. Hiessböck, C. Wolf, E. Richter, M. Hitzler, P. Chiba, M. Kratzel, G. Ecker, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1921–1926.
119. N. Cohen, G. Weber, B. L. Banner, R. J. Lopresti, B. Schaer, A. Focella, G. B. Zenchoff, A. Chiu, L. Todaro, M. O'Donnell, A. F. Welton, D. Brown, R. Garippa, H. Crowley, D. W. Morgan. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1842–1860.
120. C. A. Lipinski, C. E. Aldinger, T. A. Beyer, J. Bordner, D. F. Burdi, D. L. Bussolotti, P. B. Inskeep, T. W. Siegel, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2169–2177.
121. J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5482–5487.
122. (a) J. S. Carle, C. Chrisophersen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3440–3443; (b) J. S. Carle, C. Chrisophersen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1586–1589; (c) J. S. Carle, C. Chrisophersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101,* 4012–4013.
123. T. Lavoisier-Gallo, E. Charonnet, J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 900–902.
124. A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824.
125. H. Takikawa, M. Hirooka, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5235–5238.
126. A. F. Barrero, J. E. Oltra, M. Álvarez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7639–7643.
127. P. Langer, I. Freifeld, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 565–572.
128. C.-W. Cho, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6689–6691.
129. Y.-L. Lin, H.-S. Kuo, Y.-W. Wang, S.-T. Huang, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1277–1281.
130. M. Engler, T. Anke, O. Sterner, U. Brandt, *J. Antibiot.* **1997**, *50,* 325–329.
131. B. Patterson, S. Marumoto, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3163–3166.
132. D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8420–8421.
133. M. D. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Debitus, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 51–60.
134. H. Comas, E. Pandolfi, *Synthesis* **2004**, 2493–2498.
135. A. Yungai, F. G. West, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5445–5448.
136. P. Langer, V. Köhler, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1597–1599.
137. J. P. N. Papillon, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1987–1990.
138. C. Wedler, B. Costisella, H. Schick, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5301–5303.
139. (a) Y. Wang, C. Zhao, D. Romo, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1197–1199; (b) H. W. Yang, C. Zhao, D. Romo, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16471–16488; (e) H. W. Yang, D. Romo. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4–5; (d) H. W. Yang, D. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1344–1347; (e) W. D. Schmitz, N. Messerschmidt, D. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2058–2059.
140. M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, T. Iida, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70,* 1027–1034.
141. Y. Yamamoto, N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962–5963.
142. A. Ullmann, M. Gruner, H.-U. Reiβig, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 187–197.
143. S. K. Verma, M. N. Atanes, J. H. Busto, D. L. Thai, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1314–1318.
144. R. Marshall Werner, L. M. Williams, J. T. Davis, *Tetrahedron* **1998**, *39*, 9135–9138.
145. Юстицидин B широко распространен в природе. Примеры см.: (a) J. Asano, K. Chiba, M. Tada, T. Yoshii, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 713–717; (b) G. M. Sheria,

K. M. A. Amer, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 151–153; (c) T. L. Bachmann, F. Ghia, K. B. G. Torsell, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 189–191; (d) B. Goezler, G. Arar, T. Goezler, M. Hesse, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2473–2475; (e) G. R. Pettit, G. M. Cragg, M. I. Suffness, D. Gust, F. E. Boettner, M. Williams, J. A. Saenz-Renauld, P. Brown, J. M. Schmidt, P. D. Ellis, *J.* Org. *Chem.* **1984**, *49*, 4258–4266; (f) M. Okigawa, T. Maeda, N. Kawano, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4301–4305. Предыдущие синтезы см.: (g) T. Ogiku, M. Seki, M. Takahashi, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5487–5490; (h) J. Banerji, B. Das, A. Chatterjee, J. N. Shoolery, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2323–2327; (i) S. O. de Silva, C. St. Denis, R. Rodrigo, *J. Chem.* Soc., *Chem. Commun.* **1980**, 995–997; (j) A. Kamal, M. Daneshtalab, R. G. Micetich, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3879–3882; (k) T. Ogiku, S. Yoshida, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4585–4590; (l) K. Kobayashi, J. Tokimatsu, K. Maeda, O. Morikawa, H. Konishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 3013–3016; (m) J. L. Charlton, C. J. Oleschuk, G.-L. Chee, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3452–3457; Биологические свойства ретроюстицидина B см.: (n) A. Pelter, R. S. Ward, P. Satyanarayana, P. Collins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 643–647; (o) P. Satyanarayana, P. K. Rao, *Indian J. Chem. Sect. B* **1985**, 151–153; (p) C. W. Chang, M. T. Lin, S. S. Lee, K. C. S. C. Liu, F. L. Hsu, J. Y. Lin, *Antiviral Res.* **1995**, *27*, 367–374.

146. D. C. Harrowven, M. Bradley, J. L. Castro, S. R. Flanagan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6973–6975.

147. E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654–5656.

148. J. Mulzer, H. J. Martin, B. List, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9177–9178.

149. (a) R. Schobert, S. Müller, H.-J. Bestmann, *Synlett* **1995**, 425–426; (b) J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem.* Soc., *Perkin Trans 1* **1996**, 2799–2802.

150. P. Molina, P. M. Fresneda, S. Delgado, J. A. Bleda, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1005–1007.

151. D. Foulkner, *J. Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 1–49.

152. (a) N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987–3992; (b) G. Trimurtulu, D. J. Faulkner, N. B. Perry, L. Ettouatti, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, G. B. Jameson, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993–4000.

153. P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado, J. A. Bleda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4777–4780.

154. Š. Marchalín, K. Cvopová, D.-P. Pham-Huu, M. Chudík, J. Kozisek, I. Svoboda, A. Daïch, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5663–5567.

155. G. Sartori, R. Maggi, F. Bigi, C. Porta, X. Tao, G. L. Bernardi, S. Ianelli, M. Nardelli, *Tetrahedron* **1995**, *44*, 12179–12192.

156. P. A. Clarke, W. H. C. Martin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4527–4529.

157. G. Sabitha, G. S. K. Kumar Reddy, M. Rajkumar, J. S. Yadav, K. V. S. Ramakrishna, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7455–7457.

158. J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441–4444.

159. D. F. Fry, C. B. Fowler, R. K. Dieter, *Synlett* **1994**, 836–838.

160. F. F. Fleming, V. Gudipati, O. W. Steward, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3943–3946.

161. V. Capriati, S. Florio, R. Luisi, B. Musio, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3749–3752.

162. P. A. Evans, J. Cui, S. J. Gharpure, R. J. Hinkle, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11456–11457.

163. (a) Предыдущий обзор см.: P. Langer, M. Döring, *Eur. J.* Org. *Chem.* **2002**, 221–234; (b) J. T. Anders, H. Görls, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1897–1910.

164. R. A. Stockman, A. Sinclair, L. G. Arini, P. Szeto, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1598–1602.

165. N. Baricordi, S. Benetti, G. Biondini, C. De. Risi, G. P. Pollini, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1373–1375.

166. D. Enders, V. Braig, M. Boudou, G. Raabe. *Synthesis* **2004**, 2980–2990.

167. (a) M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6507–6508; (b) M. Shindo, K. Matsumoto, Y. Sato, K. Shishido, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2029–2031.

168. S. S. Bahr, M. M. V. Ramana, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8935–8937.

169. M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389–3391.

170. G. A. Molander, Y. Le. Huérou, G. A. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511–4516.

171. X.-D. Hu, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, Y. Q. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*. 1702–1705.

172. A. Rosales, R. E. Estévez, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 319–322.

173. C. Lu, X. Lu. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4677–4679.

174. P. J. Parsons, N. P. Camp, J. M. Underwood, D. M. Harvey, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11637–11642.

175. W. W. Carmichael, D. F. Biggs, P. R. Gorham, *Science* **1975**, *187*, 542–544.

176. (a) A. B. Smith, III, N. Kanoh, H. Ishiyama, N. Minakawa, J. D. Rainier, R. A. Hartz, Y. Shin Cho, H. Cui, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8228–8237; (b) A. B. Smith, III, N. Kanoh,. H. Ishiyama, R. A. Hartz, *J. Am. Chem.* Soc. **2000**, *122*, 11254–11255; (c) A. B. Smith, III, N. Kanoh, N. Minakawa, J. D. Rainier, F. R. Blase, R. A. Hartz, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1263–1266.

177. R. M. T. Dahlgren, H. T. Clifford, P. F. Yeo, *The Families of the Monocotyledons. Structure Evolution and Taxonomy,* Springer-Verlag, Berlin, **1985**.

178. (a) K. Sakata. K. Aoki, C.-F. Chang, A. Sakurai, S. Tamura, S. Murakoshi, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457–463; (b) H. Shinozaki, M. Ishida, *Brain. Res.* **1985**, *334*, 33–40; (c) Y. Ye. G.-W. Qin, R.·S. Xu, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205–1208.

179. Предыдущие обзоры см.: (a) R. A. Pilli, M. Ferriera de Oliviera, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117–127; (b) Y. Ye, G.-W. Qin, R.-S. Xu, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 665–669.

180. (a) K. Suzuki, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1929**, *49*, 457; (b) K. Suzuki, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1931**, *51*, 419.

181. D. R. Williams, K. Shamim, J. P. Reddy, G. S. Amato, S. M. Shaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361–3364.

182. D. R. Williams, M. H. Osterhout, J. M. McGill, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1327–1330.

183. D. R. Williams, M. H. Osterhout, J. M. McGill, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1331–1334.

184. T. Vojkovský, A. Weichsel, M. Pátek, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3162–3163.

185. E. W. Tate, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4683–4686.

186. M. Lounasmaa, L. Miikki, A. Tolvanen, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9925–9930.

187. (a) W. W. Paudler, G. I. Kerley, J. McKay, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2194–2197; (b) M. E. Wall, C. R. Eddy, J. J. Willaman, D. S. Cordell, B. G. Schubert, H. S. Gentry. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, *43*, 503–507; (c) L. Huang, Z. Xue, в: *The Alkaloids, Vol.* 23, (Ed.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1984**, pp. 157–226.

188. (a) D. Schinzer, Y. Bo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 687–688; (b) D. Schinzer, E. Langkopf. *Synlett* **1994**, 375–377; (c) D. Schinzer,. U. Abel, P. G. Jones, *Synlett* **1997**, 632–634.

189. (a) L. F. Tietze, P. L. Steck, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4353–4356; (b) L. F. Tietze, H. Braun, неопубликованные данные.

190. T. Cohen, T. Kreethadumrongdat, X. Liu, V. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3478–3483.

191. (a) G. Fraenkel, J. G. Russell, Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3208–3215; (b) X. Wei, P. Johnson, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1109–1116.

192. Другие полные синтезы на основе домино-процессов см.: R. S. Grainger, A. Patel, *Chem. Comm.* **2003**, 1072–1073.

193. X. Wei, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 409–412 и ссылки из этой статьи.

194. M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.

195. Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsén, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.

196. A. L. de Sousa, R. A. Pilli, *Org. Lett.* ***2005***, *7*, 1617–1619.

197. M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada, T. Chiba, Y. Hayashi, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867–3870.

198. (a) M. C. Carreño, C. García Luzón, M. Ribagorda, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 208–216; (b) другие применения см.: M. C. Carreño, M. Ribagorda, G. H. Posner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2753–2755.

199. A. Padwa, S. S. Murphree, Z. Ni. S. H. Watterson, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829–3838.

200. (a) H. Sakai, H. Hagiwara, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 2035–2042; (b) H. Hagiwara, H. Sakai, M. Kirita, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1445–1449.

201. (a) H.-J. Gutke, K. Oesterreich, D. Spitzner, N. A. Braun, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 997–1003; (b) N. A. Braun, I. Klein, D. Spitzner, B. Vogler, S. Braun, H. Borrmann, A. Simon, *Liebigs Ann.* **1995**, 2165–2169; (c) N. A. Braun, I. Klein, D. Spitzner, B. Vogler, H. Borrmann, A. Simon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3675–3678; (d) N. A. Braun, N. Stumpf, D. Spitzner, *Synthesis* **1997**, 917–920.

202. (a) H.-U. Reißig, E. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813–814; (b) E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27–31.

203. J.-K. Ergüden, H. W. Moore, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 375–377.

204. D. B. Clarke, S. F. R. Hinkley, R. T. Weavers, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4297–4300.

205. M. Ihara, K. Makita, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6008–6013.

206. H. Paulsen, S. Antos, A. Brandes, M. Lögers, S. N. Müller, P. Naab, C. Schmeck, S. Schneider, J. Stoltefuß, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373–3375.

207. (a) M. Sugano, N. Makino, S. Sawada, S. Otsuka, M. Watanabe, H. Okamoto, M. Kamada, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 5033–5036; (b) A. S. Plump, L. Masucci-Magoulas, C. Bruce, C. L. Bisgaier, J. L. Breslow, A. R. Tall, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1999**, *19*, 1105–1110; (c) Обзор: C. G. Stevenson, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **1998**, *35*, 517–546.

208. K. Kobayashi, M. Uchida, T. Uneda, K. Yoneda, M. Tanmatsu, O. Morikawa, H. Konishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2977–2982.

209. S. Kobayashi, R. Akiyama, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4819–4822.

210. S. Luo, J. Zhao, H. Zhai, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4548–4550.

211. S. Luo, C. A. Zificsak, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4709–4712.

212. C. Palomo, J. M. Aizpurua, S. García-Granda, P. Pertierra, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2201–2207.

213. (a) P. D. Edwards, P. R. Bernstein, *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127–194; (b) O. A. Mascaretti, C. E. Boschetti, G. O. Danelon, E. G. Mata, O. A. Roveri, *Curr. Med. Chem.* **1995**, *1*, 441–470.

214. F. Denes, F. Chemla, J. F. Normant, *Eur. J.* Org. *Chem.* **2002**, 3536–3542.

215. J. Jauch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 609–611.

216. (a) J. Jauch, *Synlett* **1999**, 1325–1327; (b) J. Jauch, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2764–2765.

217. M. Casey, C. M. Keaveney, *Chem. Commun.* **2004**, 184–185.

218. F. D'Onofrio, R. Margarita, L. Parlanti, G. Piancatelli, M. Sbraga, *Chem. Commun.* **1998**, 185–186.

219. S. Kittivarapong, S. Rajviroonkit, T. Siwapinyoyos, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Synthesis* **1995**. 136–138.

220. G. Li, H.-X. Wei, B. S. Phelps, D. W. Purkiss, S. H. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 823–826.

221. H.-X. Wei, S. H. Kim, G. Li, *Org. Lett.* **2002**, *21*, 3691–3693.

222. (a) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Parimala, A. Krishnam Raju, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1543–1546; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, B. Padmavani, *Synthesis* **2004**, 405–408.

223. R. Ballini, L. Barboni, D. Fiorini, A. Palmieri, *Synlett* **2004**, 2618–2620.

224. C. Simon, J.-F. Peyronel, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2145–2148.

225. G. Bose, V. T. H. Nguyen, E. Ullah, S. Lahiri, H. Görls, P. Langer, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9128–9134.

226. U. Beifuss, K. Goldenstein, F. Döring, C. Lehmann, M. Noltemeyer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 568–570.

227. K. Mori, G. Audran, H. Monti, *Synlett* **1998**, 259–260.

228. (a) J. B. Gloer, H.-J. Wang, J. A. Scott, D. Malloch, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5847–5850; (b) H. Fujimoto, M. Inagaki, Y. Satoh, E. Yoshida, M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1090–1092.

229. (a) K. Takeda, M. Fujisawa, T. Makino, E. Yoshii, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9351–9352; (b) K. Takeda, I. Nakayama, E. Yoshii, *Synlett* **1994**, 178–178; (c) K. Takeda, K. Kitagawa, I. Nakayama, E. Yoshii, *Synlett* **1997**, 255–256; (d) использование этой методологии для построения других карбоциклов см.: K. Takeda, J. Nakatani, H. Nakamura, K. Sako, E. Yoschii, K. Yamaguchi, *Synlett* **1993**, 841–843.

230. Некоторые примеры см.: (a) K. Takeda, A. Nakajima, M. Takeda, Y. Okamoto, T. Sato, E. Yoshii, T. Koizumi, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120,* 4947–4959; (b) K. Takeda, Y. Sawada, K. Sumi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1031–1033; (c) Y. Sawada, M. Sasaki, K. Takeda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2277–2279; (d) K. Takeda, Y. Ohtani, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 677–679.

231. (a) K. Takeda, Y. Ohnishi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4169–4172; (b) родственный подход см.: K. Tanaka, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7859–7861.

232. (a) K. Takeda, E. Kawanishi, M. Sasaki, Y. Takahashi, K. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1511–1514; (b) M. Sasaki, E. Kawanishi, Y. Nakai, T. Matsumoto, K. Yamaguchi, K. Takeda, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9330–9339; (c) S. Okugawa, K. Takeda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2973–2975.

233. Подходящие обзоры см.: (a) T. Hudlicky, G. Butora, S. P. Fearnley, A. G. Gum, M. R. Stabile, *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 18.* (Ed.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1996**, pp. 43–154; (b) B. H. Novak, T. Hudlicky, J. W. Reed, J. Mulzer, D. Trauner, *Curr. Org. Chem.* **2000**. *4,* 343–362; (c) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 247–268.

234. H. Nagata, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Chem. Commun.* **2001**, 1094–1095.

235. (a) J. Mulzer, G. Durner, D. Trauner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2830–2832; (b) J. Mulzer, J. W. Bats, B. List, T. Opatz, D. Trauner, *Synlett* **1997**, 441–444; (c) D. Trauner, S. Porth, T. Opatz, J. W. Bats, G. Giester, J. Mulzer, *Synthesis* **1998**, 653–664; (d) D. Trauner, J. W. Bats, A. Werner, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908–5918; (e) J. Mulzer, D. Trauner, *Chirality* **1999**, *11*, 475–482.

236. C. W. Brandt, L. G. Neubauer, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1031–1037.

237. H. Nagata, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1737–1740.

238. N. Miyazawa, K. Osagawara, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4773–4776.

239. Подходящие обзоры см.: (a) C. Szantay, G. Blasko, K. Honty, G. Dömyei, in: *The Alkaloids: Coryantheine, Yohimbine, and Related Alkaloids. Vol. 27.* (Ed.: A. Brossi), Academic Press, Orlando, **1986**, pp. 131–268; (b) E. W. Baxter, P. S. Mariano, in: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. Vol. 8.* (Ed.: S. W. Pelletier), Springer-Verlag, New York, **1992**, pp. 197–319; (c) J. Aube, S. Ghosh, in: *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis Vol. 3.* (Ed.: W. H. Pearson), JAI Press, Greenwich, **1996**, pp. 99–150.

240. P. Deslongchamps, in: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry,* Pergamon Press, Oxford, **1983**, pp. 209–290.

241. A. T. Keene, J. D. Phillipson, D. C. Warhurst, M. Koch, E. Seguin, *Planta Med.* **1987**, 201–206.

242. R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7601–7612.

243. A. Guarna, E. G. Occhiato, F. Machetti, A. Trabocchi, D. Scarpi, G. Danza, R. Mancina, A. Comerci, M. Serio, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1385–1393.

244. (a) M. Weymann, M. Schultz-Kukula, H. Kunz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7835–7838; (b) S. Knauer, H. Kunz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 529–539.

245. (a) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444–4451; (b) S. Kirschbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2829–2832; (c) R. Lock, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 143–151; (d) S. Kirschbaum, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936–4946.
246. (a) J. Kervin, Jr., S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739–3742; (b) S. Danishefsky, M. Langer, C. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5983–5986; (c) S. Danishefsky, C. Vogel, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3915–3916.
247. H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067–1068.
248. (a) T. Michel, A. Kirschning, C. Beier, N. Bräuer, E. Schaumann, G. Adiwidjaja, *Liebigs Ann.* **1996**, 1811–1821; (b) Schaumann. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 217–218; Родственные домино-процессы см.: (c) N. Bräuer, T. Michel, E. Schaumann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11481–11488; (d) F. Tries, E. Schaumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1085–1090.
249. L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi. *Synlett* **1994**, 511–512.
250. A. B. Smith, III, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfouggatakis, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435–14445.
251. (a) S. Omura, *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology, Practice,* Academic Press, New York, **1984**; (b) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021–2040.
252. A. B. Smith, III, S. M. Pitram, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2001–2004.
253. C. S. Poss, S. D. Rychnovsky, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3360–3361.
254. J. E. Audia, J. J. Droste, J. M. Dunigan, J. Bowers, P. C. Heath, D. W. Holme, J. H. Eifert, H. A. Kay, R. D. Miller, J. M. Olivares, T. F. Rainey, L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4121–4124.
255. R. Jansen, J. Velder, S. Blechert, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8997–9004.
256. J. F. Hayes, M. Shipman, H. Twin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 935–942.
257. (a) M. Ihara, T. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *Synthesis* **1995**, 1405–1406; (b) M. Ihara, T. Taniguchi, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8092–8100.
258. I. Kubo, V. Jamalamadaka, T. Kamikawa, K. Takahashi, K. Tabata, T. Kusumi, *Chem. Lett.* **1996**, 441–442.
259. H. Watanabe, T. Onoda, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 2545–2548.
260. (a) H. Akiyama, T. Fujimoto, K. Ohshima, K. Hoshino, I. Yamamoto, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 427–430; (b) H. Akiyama, T. Fujimoto, K. Ohshima, K. Hoshino, Y. Saito, A. Okamoto, I. Yamamoto, A. Kakehi, R. Iriye, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2265–2272.
261. A. Volonterio, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8549–8551.
262. D. T. Aragón, G. V. López, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. de. Armas, D. Terrero, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3363–3365. Интересный обзор см.: D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de. Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510.
263. S. Lai, C. K. Zercher, J. P. Jasinski, S. N. Reid, R. J. Staples, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4169–4171.
264. J. Blank, M. Kandt, W.-D. Pfeiffer, A. Hetzheim, P. Langer. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 182–189.
265. K. C. Liu, M. K. Hu, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1986**, *319*, 188–189.
266. K. Kottke, H. Kuehmstedt, I. Graefe, H. Wehlau, D. Knocke, DD 253623, **1988** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 17046].
267. C. Cianci, T. D. Y. Chung, N. Manwell, H. Putz, M. Hagen, R.J. Colonno, M. Krystal, *Antiviral Chem. Chemother.* **1996**, *7*, 353–360.
268. X. Linghu, D. A. Nicewicz, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2957–2960.
269. K. Takeda, T. Tanaka, *Synlett* **1999**, 705–708.
270. A. Jung, O. Koch, M. Ries, E. Schaumann, *Synlett* **2000**, 92–94.
271. R. Ballini, G. Bosica, D. Fiorini, M. V. Gil, M. Petrini, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1265–1267.
272. Y. Tanabe, R. Hamasaki, S. Funakoshi. *Chem. Commun.* **2001**, 1674–1675.
273. H. Yoda, Y. Nakaseko, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4217–4220.

274. D. Phillips, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3194–3201.
275. C. Tratrat, S. Giorgi-Renault, H.-P. Husson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3187–3189.
276. (a) P. Liénard, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3995–4006; (b) C. Clémencin-Le Guillou, S. Giorgi-Renault, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1037–1040; (c) C. Clémencin-Le Guillou, P. Remuzon, D. Bouzard, J.-C. Quirion, S. Giorgi-Renault, H.-P. Husson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 83–96; (d) Обзор см.: A. C. Ramos, R. Pelaez-Lamanié de Clairac, M. Medarde, *Heterocycles* **1999**, *51*, 1443–1470.
277. S. A. A. El. Bialy, H. Braun, L. F. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5391–5393.
278. (a) A. Mondon, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 911–917; (b) A. Mondon, *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1729–1736; (c) A. Mondon, K. F. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **1960**, *14*, 5–8; (d) A. Mondon, H. Nestler, *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 588–589; (e) T. Sano, J. Toda, N. Kashiwaba, T. Oshima, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 479–500; (f) R. Ahmad-Schofiel, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1478–1482; (g) H. Ishibashi, T. Sato, M. Takahashi, M. Hayashi, M. Ikeda, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2787–2790; (h) B. Belleau, *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 651–662; (i) V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig, M. Temmah, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1301–1310; (j) S. Sugasawa, H. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1960**, *8*, 290–293; (k) M. Müller, T. T. Grossnickle, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3959–3963; (l) Y. Tsuda, T. Sano, *Studies in Natural Products Chemistry* (Ed.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1989**, *3*, 455–493; (m) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. J. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222; (n) M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubieta. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3439–3450.
279. (a) A. S. Chawla, V. K. Kapoor, in: *Handbook of Plant and Fungal Toxicants* (Ed.: J. F. D'Mello), CRC-Press, London, **1997**, pp. 37–49; (b) D. S. Bhakuni, *J. Ind. Chem. Soc.* **2002**, *79*, 203–210.
280. (a) V. Boekelheide, in: *Alkaloids* (Ed.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1960**, *7*, 201–227; (b) R. K. Hill, in: *Alkaloids* (Ed.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1967**, *9*, 483–515; (c) S. F. Dyke, S. N. Quessy, in: *The Alkaloids* (Ed.: R. G. A. Rodrigo), Academic Press, New York, **1981**, *18*, 1–98; (d) A. H. Jackson, *Chem. Biol. Isoquinoline Alkaloids* **1985**, 62–78; (e) A. S. Chawla, A. H. Jackson, *Nal. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 371–373; (f) A. S. Chawla, A. H. Jackson, *Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 355–364; (g) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, *8*, 339–366; (h) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *9*, 365–391; (i) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 449–470; (j) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 555–576; (k) K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 419–441; (l) M. Williams, J. Robinson, *J. Neurosci.* **1984**, *4*, 2906–2911; (m) M. W. Decker, D. J. Anderson, J. D. Brioni, D. L. Donnelly, C. H. Roberts, A. B. Kang, M. O'Neill, S. Piattoni-Kaplan, J. Swanson, J. P. Sullivan, *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *280*, 79–89.
281. J. Wölfling, É. Frank, G. Schneider, L. F. Tietze, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 90–100.
282. H. Heaney, M. T. Simcox, A. M. Z. Slawin, R. G. Giles, *Synlett* **1998**, 640–642.
283. X. Wei, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 409–412.
284. W. F. Bailey, A. D. Khanolkar, K. V. Gavaskar. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8053–8060.
285. A. Kessler, C. M. Coleman, P. Charoenying, D. F. O'Shea. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836–7846.
286. A. Barco, S. Benetti, G. Spalluto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279–6286.
287. W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978–4979.
288. M. K. Gurjar, A. M. S. Murugaiah, P. Radhakrishna, C. V. Ramana, M. S. Chorghade, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 1363–1370.
289. (a) X. Cai, S. Cheah, S. M. Chen, J. Eckman, J. Ellis, R. Fisher, A. Fura, G. Grewal, S. Hussion, S. Ip, D. B. Killian, L.-L. Garahan, H. Lounsbury, C. G. Qian, R. T. Scannell, D. Yaeger, D. M. Wypij, C. G. Yeh, M. A. Young, S. X. Yu, *Abstracts of Papers of the*

American Chemical Society **1997**, *214*, 214-MEDI; (b) Press release from Millennium Pharmaceuticals. Cambridge, USA, 10th October, **2000**; (c) X. Cai, S. Hwang, D. Killan, T. Y. Shen, US Patent 5,648,486, **1997**; (d) X. Cai, G. Grewal, S. Hussion, A. Fura, T. Biftu, US Patent 5,681,966, **1997**.

290. J. D. Yang, M. S. Kim, M. Lee, W. Baik, S. Koo, *Synthesis* **2000**, *6*, 801–804.

291. G. Scheffler, M. Justus, A. Vasella, H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5845–5848.

292. L. Turet, I. E. Markó, B. Tinant, J.-P. Declercq, R. Touillaux, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591–6595.

293. (a) R. Sakai, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404–6405; (b) R. Sakai, S. Kohmoto, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493–5496.

294. M. W. Nötzel, K. Rauch, T. Labahn, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2002**, 4, 839–841.

295. M. Suginome, Y. Ohmori, Y. Ito, *Chem. Commun.* **2001**, 1090–1091.

296. (a) D. Enders, J. Vázquez, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 893–901; (b) D. Enders, J. Vázquez, G. Raabe, *Chem. Commun.* **1999**, 701–702.

297. J.-H. Ye, K.-Q. Ling, Y. Zhang, N. Li, J.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2017–2023.

298. N. Thasana, S. Ruchirawat, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4515–4517.

299. L.-J. Lin, G. Topcu, H. Lotter, N. Ruangrungsi, H. Wagner, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell, *Phytochemistry* **1992**, *16*, 537–551.

300. W. F. Bailey, M. W. Carson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *8*, 1329–1332.

301. (a) R. Keuper, N. Risch, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Liebigs Ann.* **1996**, 705–715; (b) R. Keuper, N. Risch, *Liebigs Ann.* **1996**, 717–723.

302. (a) E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 3467–3475; (b) T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673–3674; (c) T. W. Bell, H. Jousselin, *Nature* **1994**, *367*, 441–444; (d) W. R Cannon. J. D. Madura, R. P. Thummel, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 879–884; (e) E. C. Constable, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, 1405–1409; (f) C.-Y. Huang, L. A. Cabell, V. Lynch, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1900–1901; (g) C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7411–7414; (h) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304–1319; (i) M. Beley, J.-P. Collin, J.-P. Launay, J.-P. Sauvage, P. Laine, S. Chodorowskikimmes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1775–1778; (j) L. Mussons, C. Raposo, M. Crego, J. Anaya, C. Caballero, J. R. Moran, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7061–7064; (k) E. C. Constable, A. M. W. Cargill Thompson, P. Harveson, L. Macko, M. Zehnder, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 360–367; (l) D. J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009–1020; (m) J.-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives.* VCH, **1995**; (n) T. W. Bell, Z. Hou, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2163–2165.

303. B. Plietker, D. Seng, R. Fröhlich, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3669–3676.

304. D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. G. Pernet, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1531–1534.

305. S. J. Chung, D. H. Kim, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12549–12562.

306. D. Witthaut, R. Fröhlich, H. J. Schäfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4212–4214.

307. (a) M. Yamashita, K. Okuyama, T. Kawajiri, A. Takada, Y. Inagaki, H. Nakano, M. Tomiyama. A. Ohnaka, I. Terayama, I. Kawasaki, S. Ohta, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1497–1505; (b) M. Yamashita, K. Okuyama, I. Kawasaki, S. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5603–5606.

308. (a) S. J. Selover, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 69–72; (b) M. Suzuki, E. Kurosawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3352–3354; (c) S. M. Waraszkiewicz, K. L. Erickson, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *23*, 2003–2006; (d) T. Irie, M. Suzuki, Y. Hayakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 843–844; (e) A. F. Cameron, G. Ferguson, J. M. Robertson, *Chem. Commun.* **1967**, 271–272.

309. (a) L. W. H. Chaidir, R. Ebel, R. Edrada, V. Wray, M. Nimtz, W. Sumaryono, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1216–1220; (b) H. Greger, T. Pacher, B. Brem, M. Bacher, O. Hofer, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 57–64; (c) M. Dreyer, B. W. Nugroho, F. I. Bohnenstengel, R. Ebel, V. Wray, L. Witte, G. Bringmann, J. Muehlbacher, M. Herold, P. D. Hung, L. C. Kiet. P. Proksch. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 415–420; (d) C. Schneider, F. I. Bohnenstengel, B. W. Nugroho, V. Wray, L. Witte, P. D. Hung, L. C. Kiet, P. Proksch. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 731–736; (e) D. Engelmeier, F. Hadacek, T. Pacher, S. Vajrodaya, H. Greger, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 1400–1404; (f) Ссылки из работ [a–e].

310. (a) N. H. Lee, R. C. Larock, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 857–866; (b) Y. Yoshida, Y. Sato, S. Okamoto, F. Sato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 811–812; (c) R. C. Larock, N. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6253–6254; (d) K.Ohno, H. Nagase, K. Matsumoto, S. Nishio, Eur. Pat. Appl. EP84856, **1983**.

311. M. Yamashita, N. Ohta, T. Shimizu, K. Matsumoto, Y. Matsuura, I. Kawasaki, T. Tanaka, N. Maezaki, S. Ohta, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1216–1224.

312. Y. Mimaki, A. Kameyama, Y. Sashida, Y. Miyata, A. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 893–895.

313. T. J. Beauchamp, J. P. Powers, S. D. Rychnovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12873–12874.

314. (a) R. H. Burnell, D. R. Taylor, *Chem. Ind.* **1960**, 1239–1240; (b) R. H. Burnell, B. S. Mootoo, *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1090.

315. D. A. Evans, J. R. Scheerer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6038–6042.

316. (a) J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 2799–2802; (b) J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 2799–2802.

317. H. Al-Badri, N. Collignon, *Synlett* **1999**, 282–285.

318. R. Adams, M. Gianturco, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 166–169.

319. C. C. J. Culvenor, T. A. Geissman, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3045–3050.

320. (a) E. Wada, G. Kumaran, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 73–76; (b) E. Wada, H. Koga, G. Kumaran, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9397–9400; (c) H. Koga, E. Wada, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 715–719; (d) E. Wada, M. Yoshinaga, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2197–2201.

321. E. Wada, M. Yoshinaga, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7953–7956.

322. J. Zhang, C.-J. Li, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3969–3971.

323. L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120.

324. (a) N. Yamada, S. Kadowaki, K. Takahashi, K. Umezu, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *44*, 1211–1213; (b) K. Faber, H. Stueckler, T. Kappe, *Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1177–1181; (c) J. V. Johnson, B. S. Rauckman, D. P. Baccanari, B. Roth, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1942–1949.

325. A. Di. Salvo, M. Vittoria Spanedda, M. Ourévitch, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Synthesis* **2003**, 2231–2235.

326. Родственную домино-стратегию, использующую катализ кислотой Льюиса, см. также: (a) Л. С. Поваров, Б. М. Михайлов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1964**, 2221–2222; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Uma Gayathri, A. R. Prasad, *Synthesis* **2002**, 2537–2541; (c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, R. Srinivasa Rao, S. Kiran Kumar, A. C. Kunwar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7891–7896; (d) R. A. Batey, D. A. Powell, A. Acton, A. J. Lough, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7935–7939.

327. K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis, T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 203–207.

328. M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, E. S. Sidorina, R. R. Kostikov, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 231–237.

329. L. G. Arini, P. Szeto, D. L. Hughes, R. A. Stockman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8371–8374.

330. (a) M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada, T. Chiba, Y. Hayashi, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.*

1996, *37*, 3867–3870; (b) H. Arimoto, I. Hayakawa, M. Kuramoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 861–862.

331. A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuehne, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2368–2378.

332. M. E. L. De Almeida, F. R. Braz, V. von Buelow, O. R. Gottlieb, J. G. S. Maia, *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1186–1187.

333. M. O. F. Goulart, A. E. G. Sant'ana, A. B. de Oliveira, G. G. de Oliveira, J. G. S. Maia, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1691–1695.

334. (a) Z. Rehacek, P. Sajdl, *Ergot Alkaloids: Chemistry, Biological Effects, Biotechnology.* Elsevier Science Publishers, Amsterdam, **1990**; (b) P. A. Stadler, K. A. Gigar. in: *Natural Products and Drug Development* (Eds.: P. Krogsgaard-Larsen, S. B. Christensen, H. Koffod). Munksgaard, Copenhagen. **1984**, pp. 463.

335. J. W. Daly, T. F. Spande, in: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. Vol. 4.* (Ed.: S. W. Pelletier). Wiley-Interscience, New York, **1986**, pp. 1–274.

336. M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7950–7960.

337. M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433.

338. M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9434–9439.

339. (a) P. Righi, E. Marotta, G. Rosini, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2501–2512; (b) E. Marotta. P. Righi, G. Rosini, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1041–1044.

340. K. Takeda, H. Haraguchi, Y. Okamoto, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3705–3707.

341. (a) A. D. Allbut, W. A. Ayer, H. J. Brodie, B. N. Johri, H. Taube, *Can. J. Microbiol.* **1971**, *17*, 1401–1407; (b) W. A. Ayer, H. Taube, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *19*, 1917–1920; (c) W. A. Ayer, H. Taube, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3842–3854; (d) W. A. Ayer, L. L. Carstens, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3157–3160; (e) W. A. Ayer, L. M. Browne, J. R. Mercer, D. R. Taylor, D. E. Ward, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 717–721; (f) W. A. Ayer, S. P. Lee, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3332–3337; (g) W. A. Ayer, T. Yoshida, D. M. J. van. Schie, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2113–2120; (h) W. A. Ayer, T. T. Nakashima, D. E. Ward, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2197–2199; (i) W. A. Ayer, S. P. Lee, T. T. Nakashima, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3338–3343.

342. K. Takeda, D. Nakane, M. Takeda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1903–1905.

343. R. Nesi, S. Turchi, D. Giomi, A. Danesi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13809–13818.

344. K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, T. Uchimaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10948–10954.

345. (a) G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244; (b) F. E. Ziegler, H. Lim, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5229–5230; (c) G. H. Posner, J. P. Mallamo, A. Y. Black, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3921–3926; (d) G. Quinckert, W. D. Weber, U. Schwartz, G. Duerner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1027–1029; (e) G. Quinckert, U. Schwartz, H. Stark, W. D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Duerner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 1029–1030.

346. (a) R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 2475–2486; (b) T. Coulter, R. Grigg, J. F. Malone, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5417–5420.

347. H. Li. H.-R. Zhang, J. L. Petersen, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6662–6668.

348. (a) M. Schmittel, M. Maywald, *Chem. Commun.* **2001**, 155–156; (b) P. G. Wenthold, M. A. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9265–9270; (c) S. R. Brunette, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5114–5119; (d) P. R. Schreiner, M. Prall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8615–8627; (e) K. K. Wang, H.-R. Zhang, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1650–1656; (f) B. Engels, M. Hanrath, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6356–6361; (g) M. Schmittel, M. Strittmatter, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13751–13760; (h) B. Engels, C. Lennartz, M. Hanrath, M. Schmittel, M. Strittmatter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1960–1963; (i) M. Schmittel, J.-P. Steffen, D. Auer, M. Maywald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6177–6180; (i) M. Schmittel, M. Maywald, M. Strittmatter, *Synlett* **1997**, 165–166; (k) M. Schmittel, M. Keller, S. Kiau, M. Strittmatter, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 807–816; (l) M. Schmittel, S. Kiau, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 733–736; (m) M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1843–1845; (n) M. Schmittel,

S. Kiau, T. Siebert, M. Strittmatter, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7691–7694; (o) M. Schmittel, M. Strittmatter, K. Vollmann, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 999–1002; (p) M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4975–4978.

349. V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2448–2449.

350. Примеры реакций, направляемых аллильным 1,2-напряжением см.: (a) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413; (b) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307–1370.

351. (a) S. Vagi, *Kyoto Igaku Zasshi.* **1909**, *6*, 208–222; Обзор алкалоидов *Daphniphyllum* см.: (b) S. Yamamura. Y. Hirata. in: The *Alkaloids. Vol. 15*. (Ed.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, **1975**, pp. 41; (c) S. Yamamura, Y. Hirata, *Int. Rev. Sci.: Org. Chem., Ser. Two.* **1976**, *9*, 161–189; (d) S. Yamamura, in: The *Alkaloids. Vol. 29*, (Ed.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1986**, pp. 265–286.

352. (a) C. L. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **1996**, *93*, 14323–14327; дальнейшие исследования см.: (b) G. A. Wallace, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 450–454.

353. (a) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*. 2544–2553; (b) C. H. Heathcock, J. Stafford, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2566–2574; (c) C. H. Heathcock, R. B. Ruggeri, K. F. McClure, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2585–2594.

354. Обзоры см.: (a) M. Hasegawa, K. Saigo, in: *Photochemistry and Photophysics, Vol. 2*, (Ed.: J. F. Rabek), CRC Press, Florida, **1989**, p. 27; (b) K. Saigo, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 35–86.

355. M. Hasegawa, H. Miura, M. Kuroda, M. Hayashi, Y. Hashimoto, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7251–7254.

356. L. A. Paquette, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1709–1728.

357. (a) L. A. Paquette, J. Doyon, L. H. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3299–3302; (b) L. A. Paquette, A. T. Hamme, II, L. H. Kuo, J. Doyon, R. Kreuzholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1242–1253.

358. L. A. Paquette, J. Tae, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2022–2030.

359. L. A. Paquette, T. M. Morwick, *J. Am. Chem. Soc,* **1997**, *119*, 1230–1241.

360. (a) L. A. Paquette, L. H. Kuo, A. T. Hamme, II, R. Kreuzholz, J. Doyon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1730–1736; (b) L. A. Paquette, L. H. Kuo, J. Doyon, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11625–11636; (c) L. A. Paquette, L. H. Kuo, J. Doyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3038–3047; (d) L. A. Paquette, L. H. Kuo, J. Tae, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2010–2021.

361. (a) L. A. Paquette, J. Doyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6799–6800; (b) L. A. Paquette, J. Doyon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1723–1729.

362. L. A. Paquette, F. Geng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9199–9203.

363. (a) U. Jahn, *Chem. Comm.* **2001**, 1600–1601; (b) другие применения см. также: U. Jahn, M. Müller, S. Aussieker, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5212–5213.

364. U. Jahn, D. Rudakov, *Synthesis* **2004**, 1207–1210.

365. Y. Guindon, K. Houde, M. Prévost, B. Cardinal-David, S. R. Landry, B. Daoust, M. Bencheqroun, B. Guérin. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496–8501.

366. (a) C. H. Heathcock, in: *Comprehensive Organic Synthesis* (Ed.: B. M. Trost) Pergamon: Oxford, **1993**; Vol. 2, Chapter 2.4; (b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095–1120.

367. P. Mochirian, B. Cardinal-David, B. Guérin, M. Prévost, Y. Guindon, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7067–7071.

368. W. R. Bowman, P. T. Stephenson, A. R. Young, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11445–11462.

369. H. M. Walborsky, M. Topolski, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7681–7684.

370. G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059–4071.

371. G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236–8246.

372. (a) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120; (b) L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62;

(c) L. F. Tietze, U. Beifuss, in: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2*, (Ed.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 341–394; (d) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1967–1983.

373. L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 499–506.

374. (a) L. F. Tietze, H. Geissler, J. Fennen, T. Brumby, S. Brand, G. Schulz, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 182–191; (b) L. F. Tietze, C. Ott, H. Geissler, F. Haunert, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1625–1630.

375. L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281–282.

376. L. F. Tietze, P. Saling, *Chirality* **1993**, *5*, 329–333.

377. L. F Tietze, H. Stegelmeier, K. Harms, T. Brumby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 863–864.

378. L. F Tietze, P. Steck, in: *High Pressure Chemistry* (Eds.: R. Eldik, F. G. Klärner), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 239–283.

379. L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Remberg, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 810–820.

380. L. F. Tietze, T. Brumby, T. Pfeiffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 9–12.

381. (a) J. Antel, G. M. Sheldrick, T. Pfeiffer, L. F. Tietze, *Acta Crystallogr.* **1990**, *C46*; 158–159; (b) L. F. Tietze, S. Brand, T. Pfeiffer, J. Antel, K. Harms, G. M. Sheldrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 921-923.

382. M. Sato, S. Sunami, C. Kaneko, S. Satoh, T. Furuya, *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 1665–1668.

383. (a) G. Sabitha, E. V. Reddy, N. Fatima, J. S. Yadav, K. V. S. R. Krishna, A. C. Kunwar, *Synthesis* **2004**, 1150–1154; (b) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. Narsimhaswamy, P. N. Lakshmi, K. Narsimulu, G. Srinivasulu, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3493–3497.

384. J. K. Gallos, A. E. Koumbis, *Arkivoc* **2003**, *6*, 135–144.

385. B. B. Snider, Q. Lu, *J. Org. Chem,* **1996**, *61*, 2839–2844.

386. M. R. TePaske, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, P. F. Dowd. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5687–5690.

387. M. Shanmugasundaram, S. Manikandan, R. Raghunathan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 997–1003.

388. S. Manikandan, M. Shanmugasundaram, R. Raghunathan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8957–8962.

389. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, V. Naveenkumar, R. S. Rao, K. Nagaiah, *Synthesis* **2004**, 1783–1788.

390. L. F. Tietze, T. Pfeiffer, A. Schuffenhauer *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2733–2741.

391. L. F. Tietze, A. Schuffenhauer, P. R. Schreiner *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7952–7958.

392. G. Cravotto, G. M. Nano, G. Palmisano, S. Tagliapietra, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 707–709.

393. (a) G. Feuer, in: *Progress in Medicinal Chemistry* (Eds.: G. P. Ellis, G. B. West), North-Holland, New York, **1974**; (b) A. A. Deana, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 580–585; (c) E. Wenkert, B. L. Buckwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4367–4369.

394. (a) D. S. Hewick, J. McEwen, *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, *25*, 458–465; (b) L. G. M. Baars, M. T. Schepers, J. J. R. Hermans, H. J. J. Dahlmans, H. H. W. Thijssen, *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 861–866; (c) I. Manolov, N. D. Danchev, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 531–535.

395. S. Koser, H. M. R. Hoffmann, *Heterocycles* **1994**, *37*, 661–666.

396. L. F. Tietze, H. Evers, неопубликованные данные.

397. (a) K. Watanabe, S. Yano, S. Horie, L. T. Yamamoto, H. Takayama, N. Aimi, S. Sakai, D. Ponglux, P. Tongroach, J. Shan, P. K. T. Pang, *Pharm. Res. Trad. Herb. Med.* **1999**; 163–177; (b) A. Yamane, J. Fujikura, H. Ogawa, J. Mizutani, *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*,1941–1954.

398. H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, H. Inoue, M. Fujiwara, T. Mizuta, T. Yokota, S. Shigeta, K. Tokuhisa, Y. Hanasaki, K. Katsuura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3145–3148.

399. (a) D. Staerk, E. Lemmich, J. Christensen, A. Kharazmi, C. E. Olsen, J. W. Jaroszewski, *Planta Medica* **2000**, *66*, 531–536; (b) M. Barczai-Beke, G. Doernyei, G. Toth, J. Tamas, C. Szantay, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1153–1159.

400. (a) T. Kametani, T. Suzuki, E. Sato. M. Nishimura, K. Unno, *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1982**, *20,* 1201–1203; (b) G. Massiot, P. Thepenier, M. J. Jacquier, L. Le, Men-Olivier, C. Delaude, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2873–2876.

401. L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 881–886.

402. (a) A. Itoh, Y. Ikuta, Y. Baba, N. Tanahashi, N. Nagakura, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1169–1176; (b) O. Hesse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405,* 1–57.

403. A. Itoh, Y. Ikuta, T. Tanahashi, N. Nagakura, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 723–725.

404. (a) M. T. Gonzales-Garza, S. A. Martlin, B. D. Mata-Cardena, S. Said-Fernandez, *J. Pharm. Pharmacol.* **1993**, *45*, 144–145; (b) Y. F. Liou, I. H. Hall, K. H. Lee, *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 745–749.

405. (a) I. Marin, J. P. Abad, D. Urena, R. Amils, *Biochemistry* **1995**, *34*, 16519–16523; (b) G. T. Tan, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, S. H. Hughes, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 143–154.

406. L. F. Tietze. N. Rackelmann. Z. *Naturforsch, B: Chem. Sci.* **2004**, *59*, 468–477.

407. (a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092–4094; (b) C. P. Dell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3873–3905; (c) C. Spino, M. Pesant, Y. Dory. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3262–3265 (и ссылки из этой работы).

408. H. Al-Badri, J. Maddaluno, S. Masson, N. Collignon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2255–2266.

409. (a) D. B. Ramachary, N. S. Chowdari, C. F. Barbas, III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233–4237; (b) D. B. Ramachary, K. Anebouselvy, N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838–5849.

410. (a) C. Hongchao, J. Xixian, L. Zhichang, *Huaxi Yaoxue Zazhi* **1995**, *10*, 150; (b) D. R. Schroeder, F. R. Stermitz, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4309–4320; (c) J. N. Xiang, P. Nambi, E. H. Ohlstein, J. D. Elliott, *Bioorg, Med. Chem.* **1998**, *6*, 695–700.

411. (a) Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей. *Журн. орг. химии* **1999**, *35*, 1489–1492; (b) Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей. *Журн. орг. химии* **2000**, *36*, 521–526; (c) I. Bonnard, M. Rolland, C. Francisco, B. Banaigs, *Lett. Pept.* Sci. **1997**, *4*, 289–292.

412. (a) H. A. Dondas, M. Frederickson, R. Grigg, J. Markandu, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14339–14354; (b) J. Markandu, H. A. Dondas, M. Frederickson, R. Grigg, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13165–13176.

413. T. Hartmann, L. Witte, in: *Alkaloids: Chemical & Biological Perspectives. Vol. 9.* (Ed.: S. W. Pelletier), Pergamon, Oxford, **1995**, pp. 155–233.

414. A. Goti, M. Cacciarini, F. Cardona, F. M. Cordero, A. Brandi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367–1369.

415. R. Huisgen, in: *1,3-Dipolar Cycloadditions – Introduction, Survey, Mechanism, Vol. 1.* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, chapter 1, p. 1.

416. O. Tsuge, S. Kanemasa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 231–249.

417. H. A. Dondas, C. W. G. Fishwick, R. Grigg, C. Kilner, *Tetrahedron* **2004**, *60,* 3473–3485.

418. C. Wittland, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, 367–371.

419. S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1425–1432.

420. S. Jarosz, S. Skóra, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1433–1448.

421. (a) C. Herdeis, J. Telser, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1407–1414; (b) C. Herdeis, T. Schiffer, *Synthesis* **1997**, 1405–1410; (c) C. Hereis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14745–14756; (d) C. Herdeis, T. Schiffer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1043–1056; (e) C. Herdeis, P. Küpper, S. Plé, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 524–529.

422. Об алкалоидах, выделенных из *Prosopis* или *Microcos philippinensis*, см.: (a) G. Ratle, X. Monseur, B. C. Das, J. Yassi, Q. Khuong-Huu, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 2945–2947; (b) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 425–442; (c) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 443–458; (d) A. M. Aguinaldo, R. W. Read, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2309–2313.
423. (a) T. Kawasaki, R. Terashima, K. Sakaguchi, H. Sekiguchi, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *42*, 7525–7528; (b) T. Kawasaki, A. Ogawa, Y. Takashima, M. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1591–1593; (c) T. Kawasaki, M. Shinada, D. Kamimura, M. Ohzono, A. Ogawa, *Chem. Commun.* **2006**, 420–422.
424. (a) S. Takase, M. Iwami, T. Ando, M. Okamoto, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1320–1323; (b) S. Takase, Y. Kawai, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4673–4676; (c) S. Takase, Y. Kawai, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3037–3048.
425. J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, S. G. Spanton, D. N. Whittern, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 380–386.
426. Y. Kimura, T. Hamasaki, H. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 225–228.
427. (a) J. S. Carlé, C. Christopherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *101*, 4012–4013; (b) J. S. Carlé, C. Christopherson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1586–1589; (c) J. S. Carlé, C. Christopherson, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3440–3443; (d) P. Wulff, J. S. Carlé, C. Christopherson, *Comp. Biochem. Physiol.* **1982**, *71B*, 523–524; (e) P. Keil, E. G. Nielsen, U. Anthoni, C. Christopherson, *Acta Chem. Scand. B* **1986**, *40*, 555–558.
428. (a) R. M. Williams, E. M. Stocking, J. F. Sanz-Cervera, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *209*, 97–173; (b) P. M. Scott, *Dev. Food Sci.* **1984**, *8*, 463–468.
429. J. W. Dayl, H. M. Garraffo, T. F. Spande, in: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 13*, (Ed. S. W. Pelletier), Pergamon Press, New York, **1999**, Chapter 1, pp. 1–161; (b) T. F. Spande, M. W. Edwards, L. K. Pannell, J. W. Daly. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1222–1226; (c) B. P. Smith, M. J. Tyler, T. Kaneko, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 439–447.
430. F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3683–3690.
431. G. Büchi, A. Rodriguez, K. Yakurshigui, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4494–4496.
432. L. Bolger, R. J. Brittain, D. Jack, M. R. Jackson, L. E. Martin, J. Mills, D. Poynter, M. B. Tyers, *Nature* **1972**, *238*, 354–355.
433. S. W. Zito, M. Martínez, *J. Biol. Chem.* **1980**, *255*, 8645–8649.
434. J. N. Jansonius, G. Eichele, G. C. Ford, D. Picot, C. Thaller, M. G. Vincent, in: *Transaminases* (Eds.: P. Christen, D. E. Metzler), Wiley, New York, **1985**, pp. 110–138.
435. S. Arbilla, J. Allen, A. Wick, S. Langer, *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *130*, 257–263.
436. N. F. Ford, L. J. Browne, T. Campbell, C. Gemenden, R. Goldstein, C. Guide, J. N. F. Wasley, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 164–170.
437. R. Alvarez-Sarandés, C. Peinador, J. M. Quintela, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5413–5420.
438. L. F. Tietze, J. Fennen, H. Geissler, G. Schulz, E. Anders, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1681–1687.
439. (a) S. Laschat, J. Lauterwein. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856–2861; (b) O. Temme, S. Laschat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 125–131.
440. U. Beifuss, A. Herde, S. Ledderhose, *Chem. Commun.* **1996**, 1213–1214.
441. R. S. Kumar, R. Nagarajan, P. T. Perumal, *Synthesis* **2004**, 949–959.
442. (a) M. Hiersemann, *Synlett* **2000**, 415–417; (b) M. Hiersemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 483–491.
443. N. Greeves, K. J. Vines, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1469–1470.
444. H. Nakamura. H. Yamamoto, *Chem. Commun.* **2002**, 1648–1649.

445. Y. Hu, D. Bai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *40*, 545–548.
446. B. Alcaide, P. Almendros, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1015–1018.
447. (a) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673–1675; (b) G. Majetich, J. S. Song, C. Ringold, G. A. Nemeth, M. G. Newton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3973–3988.
448. L. F. Tietze, M. Rischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1221–1222.
449. (a) T. V. Ovaska, J. B. Roses, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2361–2364; (b) C. E. McIntosh, I. Martínez, T. V. Ovaska, *Synlett* **2004**, 2579–2581.
450. K. M. Brummond, J. Lu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1347–1349.
451. K. Sakamoto, E. Tsujii, F. Abe, T. Nakanishi, M. Yamashita, N. Shigematsu, S. Izumi, M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 37–44.
452. K. M. Brummond, S.-P. Hong, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907–916.
453. A. Cooke, J. Bennett, E. McDaid, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 903–905.
454. (a) C. Agami, F. Couty, C. Puchot-Kadouri, *Synlett* **1998**, 449–456; (b) C. Agami, F. Couty, J. Lin, A. Mikaeloff, M. Poursoulis, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7239–7250; (c) C. Agami, M. Cases, F. Couty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7937–7940.
455. S. Baskaran, E. Nagy, M. Braun, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 311–312.
456. (a) R. C. Pandey, M. W. Toussaint, R. M. Stroshane, C. C. Kalita, A. A. Aszalos, A. L. Garretson, T. T. Wie, K. M. Byrne, F. R. Geoghegan, Jr., R. J. White, *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1389–1401; (b) R. Misra, R. C. Pandey, B. D. Hilton, P. P. Poller, J. V. Silverton, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 786–802.
457. (a) V. J. Santora, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7976–7977; (b) J. M. MacDougall, V. J. Santora, S. K. Verma, P. Turnbull, C. R. Hernandez, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6905–6913; (c) S. K. Verma, E. B. Fleischer, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8564–8573.
458. D. R. Williams, J. T. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3434–3435.
459. (a) K. J. Shea, P. D. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 419–420; (b) K. J. Shea, J. W. Gilman, C. D. Haffner, T. K. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4953–4956; (c) K. J. Shea, C. D. Haffner, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1367–1370; (d) K. J. Shea,S. T. Sakata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4261–4264; (e) R. W. Jackson, R. G. Higby, J. W. Gilman, K. J. Shea, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7013–7032; (f) R. W. Jackson, K. J. Shea, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1317–1320.
460. S. M. Sheehan, G. Lalic, J. S. Chen, M. D. Shair. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2714–2715.
461. E. Chen, M. E. Layton. S. M. Sheehan, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7424–7425.
462. (a) A. Padwa, M. D. Danca, K. I. Hardcastle, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 929–941; (b) A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuethe, M. S. McClure, Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5928–5937; (c) A. Padwa, T. M. Heidelbaugh, J. T. Kuethe, M. S. McClure, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6778–6779; (d) A. Padwa, A. G. Waterson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8585–8588.
463. V. U. Ahmad, S. Iqbal, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 735–736.
464. (a) D. J. Burton, Z. Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189–275; (b) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666.
465. (a) R. Filler, Y. Kobayashi, *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokyo, 1982; (b) Rhone Poulenc Conference: *Synthesis of Aromatic and Heteroaromatic Compounds Substituted by a Limited Number of Fluorine Atoms or Short Chain Fluorinated Groups*, Lyon, September, **1986**, Abstracts: *L'Actual. Chim*, **1987**, 168–170; (c) J. T. Welch, *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry, ACS, Symposium Ser. No. 456*, ACS, Washington, DC, **1991**.
466. (a) K. Burger, A. Fuchs, L. Hennig, B. Helmreich, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1657–1659; (b) K. Burger, A. Fuchs, L. Hennig, B. Helmreich, D. Greif, *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 929–945.
467. B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 98–106.

468. (a) C. Kuhn, L. Skaltsounis, C. Monneret, J.-C. Florent, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2585–2595; (b) C. Kuhn, E. Roulland, J.-C. Madelmont, C. Monneret, J.-C. Florent, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2028–2039.
469. B. J. Baker, P. J. Scheuer, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1346–1353.
470. (a) M. Kobayashi, T. Yasuzawa, M. Yoshihara, B.-W. Son, Y. Kyogoku, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1440–1443; (b) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1549–1552.
471. K. Iguchi, S. Kaneta, K. Mori. Y. Yamada, A. Honda, Y. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5787–5790.
472. S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12260–12261.
473. R. S Mali, P. Kaur Sandhu, A. Manekar-Tilve, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 251–252.
474. R. D. Murray, J. Mendez, S. A. Brown, *The Natural Coumarins, Occurrence, Chemistry and Biochemistry,* Wiley-Interscience, New York, **1982**.
475. M. L. Bolla, B. Patterson, S. D. Rychnovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16044–16045.
476. R. Grigg, L. Zhang, S. Collard, A. Keep, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6979–6982.
477. E. Rossi, A. Arcadi, G. Abbiati, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1400–1402.
478. (a) K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1977**, *2*, 159–162; (b) K. Kikukawa, K. Ikenaga, K. Kono, K. Toritani, F. Wada, T. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270,* 277–282; (c) K. Kikukawa, K. Nagira, F. Wada, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31–36; (d) K. Kikukawa, K. Maemura, Y. Kiseki, F. Wada, T. Matsuda, C. S. Giam, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4885–4888; (e) S. Sengupta, S. Bahattacharya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *17*, 1943–1944; (f) Y. Wang, Y. Pang, Z. Y. Zhang, H. W. Hu, *Synthesis* **1991**, 967–969.
479. M. Beller, H. Fischer, K. Kühlein, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8773–8776.
480. X. Marat, N. Monteiro, G. Balme, *Synlett* **1997**, 845–847.
481. B. Clique, N. Monteiro, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 1301–1304.
482. K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 1277–1280.
483. (a) K. Rück-Braun, C. Möller, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1028–1037; (b) K. Rück-Braun, C. Möller, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1038–1044; (c) C. Möller, M. Mikulás, F. Wierschem, K. Rück-Braun, *Synlett* **2000**, 182–184.
484. A. F. Abdel-Magid, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, *Synlett* **1994**, 81–83.
485. (a) D. C. Beshore, C. I. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 8735–8739; (b) C. I. Dinsmore, I. M. Bergman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4131–4134; (c) C. I. Dinsmore, C. B. Zartman, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6309–6312.
486. (a) L. F. Tietze, C. Bärtels, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 681–686; (b) L. F. Tietze, C. Bärtels, I. Fennen, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1241–1245.
487. S. P. Chavan, R. Sivappa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3113–3115.
488. R. Mahrwald, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1713–1723.
489. Некоторые примеры см.: (a) C. Delas, C. Moïse, *Synthesis* **2000**, *2*, 251–254; (b) P. M. Bodnar, I. T. Shaw, K. A. Woerpel. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5674–5675; (c) I. Mlynarski, M. Mitura, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7549–7552.
490. (a) L. Lu, H. Chang, J. Fang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 843–853; (b) J. Hsu, J. Fang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8573–8584; (c) T. Kodama, S. Shuto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7706–7715.
491. C. M. Mascarenhas, S. P. Miller, P. S. White, J. P. Morken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 601–603.
492. (a) I. Simpura, V. Nevalainen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3422–3425; (b) V. Nevalainen, I. Simpura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3905–3907; (c) I. Simpura, V. Nevalainen, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7535–7546; (d) C. Schneider, M. Hansch, *Chem. Commun.* **2001**, 1218–1219.

493. C. Schneider, M. Hansch, *Synlett* **2003**, 837–840.

494. J. B. Shotwell, E. S. Krygowski, J. Hines, B. Koh, E. W. D. Huntsman, H. W. Choi, J. S. Schneekloth Jr., J. L. Wood. C. M. Crews, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3087–3089.

495. (a) R. S. Kerbel, *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 505–515; (b) M. K. Oehler, R. Bicknell, *Br. J. Cancer* **2000**, *82*, 749–752.

496. (a) N. Naruse, R. Kageyama-Kawase, Y. Funahashi, T. Wakabayashi, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 579–590; (b) T. Wakabayashi, R. Kageyama-Kawase, Y. Funahashi, K. Yoshimatsu, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 591–596; (c) N. Hata-Sugi, R. Kageyama-Kawase, T. Wakabayashi, *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *25*(4), 446–451.

497. Недавно люминацин C2 был отобран при скрининге ингибиторов Src-киназы. Эксперименты *in vitro* указывают, что он проявляет по крайней мере отчасти свою биологическую активность путем предотвращения медиируемой SH3-доменом ассоциации внутриклеточных белков с Src. См.: (a) S. Sharma, C. Oneyama, Y. Yamashita, H. Nakano, K. Sugawara, M. Hamada, N. Kosaka, T. Tamaoki, *Oncogene* **2001**, *20*, 2068–2079; (b) C. Oneyama, H. Nakano, S. Sharma, *Oncogene* **2002**, *21*, 2037–2050.

498. D. A. Evans, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447–6449.

499. (a) K. Nishide, M. Ozeki, H. Kunishige, Y. Shigeta, P. K. Patra, Y. Hagimoto, M. Node, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4515–4517; (b) M. Ozeki, K. Nishide, F. Teraoka, M. Node, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 895–907.

500. M. Pal, Y. K. Rao, R. Rajagopalan, P. Misra, P. M. Kumar, C. S. Rao, World Patent, WO 01/90097, **2001**; *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 5893.

501. P. Prasit, Z. Wang, C. Brideau, C.-C. Chan, S. Charleson, W. Cromlish, D. Either, J. F. Evans, A. W. Ford-Hutchinson, J. Y. Gauthier, R. Gordon, J. Guay, M. Gresser, S. Kargman, B. Kennedy, Y. Leblanc, S. Leger, J. Mancini, G. P. O'Neil, M. Oullet, M. D. Percival, H. Perrier, D. Riendeau, I. Rodger, P. Tagari, M. Therien, D. Visco, D. Patrick, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1773–1778.

502. J. Bosch, T. Roca, J.-L. Catena, O. Llorens, J.-J. Perez, C. Lagunas. A. G. Fernandez, I. Miquel, A. Fernandez-Serrat, C. Farrerons, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1745–1748.

503. V. R. Pattabiraman, S. Padakanti, V. R. Veeramaneni, M. Pal, K. R. Yeleswarapu, *Synlett* **2002**, 947–951.

504. B. W. Greatrex, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2580–2583.

505. J. G. Kim, K. M. Waltz, I. F. Garcia, D. Kwiatkowski, P. J. Walsh. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580–12585.

3 Радикальные домино-реакции

Помимо образования углерод-углеродных связей с помощью альдольных реакций, реакций сочетания, катализируемых переходными металлами, и перициклических реакций, радикальные процессы стали необходимой альтернативой как неполярный метод связывания углеродных атомов. В течение какого-то времени химики не решались применять превращения с участием свободных радикалов в тонком органическом синтезе, опасаясь неселективности процессов вследствие высокой реакционной способности радикалов и непредсказуемости образующихся продуктов реакции. В то же время химия радикалов всегда играла важную роль в промышленном химическом синтезе. В течение последних нескольких десятков лет радикальные реакции стали находить применение и для контролируемого получения сложных молекул в качестве универсального инструмента органического синтеза. Это стало возможным вследствие интенсивных исследований в области физической органической химии, позволивших получить необходимые данные о поведении радикалов. Поскольку радикальные реакции идеальны для создания последовательностей реакций, в каждой из которых образуется новый радикал, они открыли широкие возможности для многих эффективных домино-процессов. В настоящее время радикальные домино-реакции высоко ценятся из-за их способности к построению сложных, полизамещенных циклических систем и их общей нейтральности по отношению к функциональным заместителям в субстрате, что позволяет проводить превращения с минимальным использованием защитных групп. В отличие от полярных процессов, радикальные превращения могут в большинстве случаев протекать в присутствии свободных гидрокси- и аминогрупп, а также кетонных и сложноэфирных функций. Неудивительно, что в ходе этих реакций достигаются высокие показатели хемо-, регио- и стереоселективности, так как характерной особенностью радикальных реакций являются мягкие условия их протекания. Еще одним преимуществом применения радикальных реакций является то, что радикалы одинаково легко присоединяются как к неактивированным двойным и тройным связям, так и к связям, к которым присоединены поляризующие группы. Как следствие, разработка новых радикальных домино-реакций продолжается в энергичном темпе, а их вклад в развитие органической химии подтверждается множеством публикаций по этой тематике.



Схема 3.1. Общая схема внутримолекулярной радикальной домино-реакции

m перегруппировок
межмолекулярное присоединение
R• + X=Y → X–Y• (R) → PR• → продукт реакции

Схема 3.2. Общая схема межмолекулярной радикальной домино-реакции

инициатор
X=Y
межмолекулярное присоединение
6-*эндо*-циклизация
5-*экзо*-циклизация
[4+2]-аннелирование
[3+2]-аннелированив

Схема 3.3. Межмолекулярное радикальное присоединение, приводящее к циклическим продуктам

Обычно свободнорадикальные домино-процессы характеризуются последовательностью внутримолекулярных стадий, причем общая кинетика развития цепи является мономолекулярной (исключая инициирование и завершающие стадии) (схема 3.1) [1].

Наиболее соответствующая альтернатива этим мономолекулярным реакциям представлена реакциями, в которых одна стадия (чаще первая) – это межмолекулярное радикальное присоединение к соответствующему функционализированному акцептору (схема 3.2).

Если атакующий радикал содержит акцепторные заместители, то становится возможным радикальное циклоприсоединение и происходит образование циклических соединений на основе нециклических исходных реагентов. Для такого формирования циклов, когда два молекулярных фрагмента объединяются с образованием двух новых связей, был принят термин «аннелирование» (схема 3.3).

Олигомеризации и полимеризации, в которых происходят многократные радикальные присоединения к алкеновому (или другому акцепторному)

фрагменту, не будут рассматриваться в этой книге, хотя они являются типичными домино-реакциями. Однако они обычно не приводят к единственным хорошо разделяемым продуктам.

Радикальные домино-реакции протекают по общей схеме, включающей образование свободных радикалов на стадии инициирования. Образование радикалов может происходить в результате отщепления или замещения при использовании галогенидов, а также фенилтио- или фенилселеновых соединений в качестве субстратов и станнанов типа *н*-Bu_3SnH, силанов и германов в качестве инициаторов или же в окислительно-восстановительных реакциях с использованием переходных металлов или лантанидов. Так как широко используемые органические соединения олова токсичны, проводится поиск новых альтернативных методов генерирования радикалов. Они должны, с одной стороны, не загрязнять окружающую среду и быть безопасными, а с другой – быть эффективными и надежными. В любом случае образующийся радикальный интермедиат подвергается или межмолекулярному присоединению к молекуле акцептора, или мономолекулярной перегруппировке. Кроме того, последовательность может продолжаться до тех пор, пока последний радикал не погибнет вследствие восстановления, окисления или переноса атома, приводящего к образованию желаемого продукта. Основное требование для эффективного протекания радикальной домино-реакции заключается в том, чтобы скорость каждой индивидуальной перегруппировки была выше, чем скорости обрыва цепи вследствие рекомбинации, диспропорционирования, окисления–восстановления промежуточного радикала и чем скорости реакций с растворителем, исходным соединением или инициирующей молекулой. Другой важный аспект – это селективная реакция конечного радикального продукта (но не промежуточных радикалов) с упомянутым акцептором. Эта простая задача может быть решена созданием такого конечного радикала, который обладает существенными особенностями в полярности или реакционной способности, например О-центрированного или радикала винильного типа.

В превосходном обзоре Уолтона и Мак-Кэррола обобщены различные процессы, которые могут протекать при радикальной каскадной реакции [2]. Кроме того, эти авторы разработали классификацию мономолекулярных свободнорадикальных перегруппировок, показанную на схеме 3.4.

Первый тип процессов характеризуется реакциями циклизации, для которых известно множество примеров и которые можно рассматривать как «флагман» различных реакций, которые будут обсуждаться в этом разделе. Несмотря на то, что этот тип реакций предоставляет широкие возможности для разбиения на подразделы, 5-*экзо*-триг-замыкание цикла может рассматриваться как наиболее часто встречающееся и продуктивное. Кроме того, 6-*эндо*- и 6-*экзо*-процессы также встречаются в радикальной химии, хотя и менее часто. Хорошо известные правила Болдуина объясняют благоприятные и неблагоприятные пути циклизации, обеспечивая полезное руководство для синтетических предсказаний и предположений о механизмах

циклизация

X = CR$_2$, NR, O; Y = CR$_2$, NR, O

замвщение

Z = O,S,Se,Te

внутримолекулярный отрыв водорода

1,2-миграция группы

фрагментация с раскрытием цикла

деструктивная фрагментация

Схема 3.4. Классификация мономолекулярных свободно-радикальных перегруппировок по Уолтону и Мак-Кэрролу

реакций [3]. Другая важная особенность методологий радикальных циклизаций – это способность эффективно создавать углерод-углеродные связи при стерически затрудненных центрах и, кроме того, при четвертичных стереоцентрах, что является одной из главных насущных задач органической химии.

Второй, редко используемый класс радикальных домино-реакций включает внутримолекулярное гомолитическое замещение, которое также может приводить к образованию циклов. Как следствие, радикал удаляется вместе с замещаемым центром и не остается в главном кольце; следовательно, этот тип реакций обычно является завершающей стадией. Наиболее частое осложнение, встречающееся при замещениях, – это нежелательное разветвление цепи, вызванное высвободившимся радикалом.

Другая, более общая группа включает процессы внутримолекулярного переноса водорода. И 1,5-, и 1,6-сдвиги атома водорода могут быть упомянуты в этом разделе как наиболее распространенные, которые приводят к перемещению предшествующего радикального центра. 1,2-Миграция группы – еще один класс радикальных процессов, представленных как четвертый пример на схеме 3.4. В большинстве из них участвуют группы, которые являются ненасыщенными, такие как арил, винил или карбонил. Следует учесть, что группы R_3C с центральным атомом углерода, находящимся в состоянии sp^3-гибридизации, обычно не способны к 1,2-миграции.

Последняя категория представлена фрагментациями с раскрытием цикла, в ходе которых и генерируется единственный ненасыщенный радикал, – это самый важный тип. Субстраты, которые хорошо подходят для этого типа превращений, содержат циклопропилметильный, оксиранилметильный и циклобутилметильный радикалы, которые наиболее быстро раскрывают цикл. Особый случай фрагментации – это объединение с деградацией типа декарбоксилирования.

Кроме того, Уолтон и Мак-Кэррол предложили очень логичную и сжатую систему для классификации свободнорадикальных домино-реакций, которая представлена в работе [2]. Прежде всего, каждому из описанных выше процессов приписана его заглавная буква: циклизация (**C**), реакции замещения (**S**), перенос водорода (**H**), 1,2-миграция группы (**M**) и фрагментация (**F**). Соответствующие символы были объединены с «суффиксом» (*экзо* = **x**, *эндо* = **n**), разъясняя подробности механизма процесса. Например, в обозначении $\mathbf{C}^{5x}$ закодирована 5-*экзо*-циклизация, а $\mathbf{C}^{6n}$ – 6-*эндо*-циклизация. При использовании этой системы аббревиатур описание сложных радикальных домино-процессов становится намного удобней и быстрее.

Следует подчеркнуть, что стадии инициирования и обрыва цепи не включаются в основной цепной процесс. Например, в инициированных гидридами металлов домино-реакциях первоначальное отщепление галогена (или замещение SePh и т.д.) и финальное отщепление атома водорода от R_nMH не классифицируются как часть домино-последовательности. Точнее, только стадии роста цепи в механизме данного процесса будут рассматриваться как неотъемлемая часть домино-реакции.

Неудивительно, что большинство примеров, представленных в этой главе, – это чисто радикальные процессы, поскольку, как уже было упомянуто выше, радикальные реакции хорошо подходят для создания последовательностей реакций и могут рассматриваться как прототип цепных реакций. Тем не менее сведения о нескольких гетеро-радикальных домино-процессах, таких как комбинации с катионными, анионными, перициклическими и окислительными процессами, также были опубликованы в литературе к настоящему времени, и эти более экзотические типы реакций также будут рассмотрены здесь. Однако пока еще в литературе нет примеров сочетания радикальных реакций с инициированными фотохимически, катализируемыми переходными металлами, восстановительными или ферментативными реакциями.

3.1. Радикально-катионные домино-процессы

Мы начинаем обсуждать область радикальных домино-процессов с сочетания радикального процесса инициирования и завершающего катионного превращения. Эта методология, которая была описана некоторое время назад Иватой и сотр., открывает интересный подход к энантиомерно

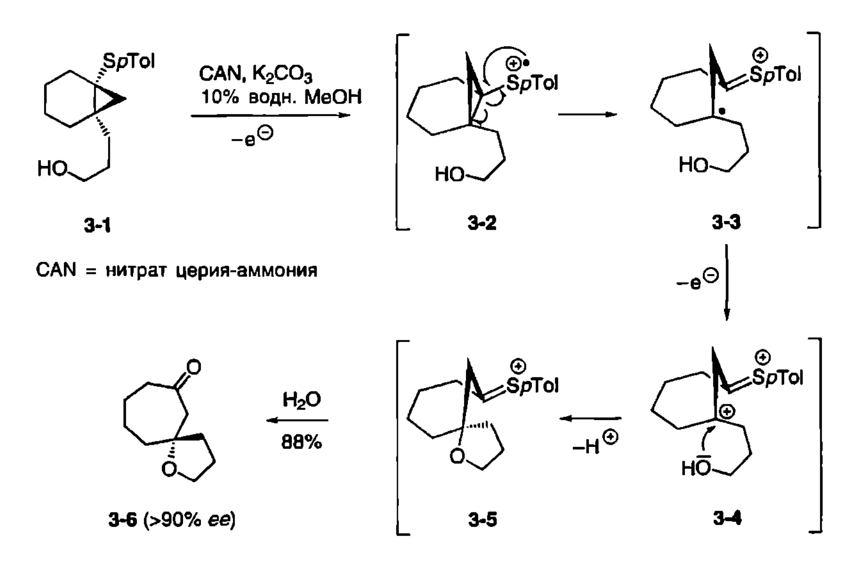


Схема 3.5. Редкий пример радикального домино-процесса расширение цикла/катионная циклизация

чистому спироэфиру **3-6** (схема 3.5) [4]. В этих исследованиях авторы использовали окислительные свойства нитрата церия-аммония (CAN) для образования катион-радикальных частиц **3-2** из оптически активного 1-арилтиобицикло[4.1.0]гептана **3-1** одноэлектронным переносом (SET). Радикальное расщепление циклопропанового фрагмента и еще один SET-процесс приводят к образованию третичного карбокатиона **3-4** с расширением цикла. Нуклеофильное замыкание цикла дает спироциклический эфир **3-5**, который после гидролиза дает желаемый 1-оксаспиро[4.6]ундекан **3-6** с прекрасным выходом (88%) и высокой оптической чистотой (*ee* >90%).

Это единственный пример радикально-катионного домино-процесса, который был обнаружен в литературе.

3.2. Радикально-анионные домино-процессы

С момента первого применения в 1980 г. Каганом [5] иодид самария(II) считается универсальным и мощным реагентом в органическом синтезе [6]. Помимо многих процессов, в которых он используется как восстановитель или для построения углерод-углеродных связей, в настоящее время известно всего несколько примеров использования иодида самария(II) для фрагментации связей углерод–углерод. Шварцем и сотр. была разработана новая домино-реакция – восстановительная фрагментация/альдольная реакция

Схема 3.6. Домино-реакция восстановительная фрагментация/альдольная реакция с использованием иодида самария(II)

с использованием иодида самария(II) [7]. Когда 1,4-дикетон **3-7** был подвергнут воздействию раствора иодида самария(II) в ТГФ и НМРА (эта добавка была необходима для успешного протекания реакции), первоначально произошли два одноэлектронных переноса от иодида самария(II) к карбонильным группам 1,4-дикетона, которые привели к интермедиату **3-9**, содержащему два кетильных радикальных центра (схема 3.6). Последующая фрагментация генерирует бициклический самариевый енолят, который после таутомеризации в **3-10a** и **3-10b** подвергается альдольной реакции с образованием двух диастереомерных продуктов **3-8a** и **3-8b** с выходами 28% и 20% соответственно.

Наличие индольного фрагмента характерно для различных классов природных продуктов и фармацевтически активных соединений. Недавно группа Рейсига разработала впечатляющий метод построения функционализированных производных индолизидина, что еще раз свидетельствует об универсальности домино-реакций [8]. Подход основан на инициированной иодидом самария(II) радикальной циклизации, обрываемой последующим алкилированием, которое может быть как меж-, так и внутримолекулярным. Реакция кетона **3-11** с иодидом самария(II) приводит к 6-*экзо*-триг-циклизации с образованием интермедиата – самариевого енолята, – расходуемого в реакции с добавленным аллилиодидом. В ходе этой реакции образуется трициклическое индольное производное **3-12** с хорошим выходом и блестящей диастереоселективностью (схема 3.7). Второй пример описывает внутримолекулярное алкилирование соединения **3-13**, приводящее к тетрациклу **3-14**.

3-11 → 3-12: 2,5 экв. SmI_2, THF, к.т., 76%

3-13 → 3-14: 2,5 экв. SmI_2, THF, к.т., 65%

Схема 3.7. Домино-реакция радикальная циклизация/алкилирование, инициированная иодидом самария(II)

3.3. Радикально-радикальные домино-процессы

Как уже было упомянуто выше, большинство радикальных домино-реакций представляют собой процессы с двумя или более радикальными интермедиатами. Особенно интересно использование этой методологии в синтезе природных соединений.

Природный алкалоид – лизергиновая кислота (**3-15**) – обладает фармакологической активностью и поэтому привлек внимание как специалистов в области медицинской химии [9], так и синтетиков [10]. Парсонс и сотр. разработали радикальный домино-подход к синтезу тетрациклической системы **3-17** (схема 3.8) [11]. Ароматический бромид **3-16** в классических условиях радикальной реакции (гидрид трибутилолова/AIBN, кипячение в бензоле) первоначально подвергается 5-*экзо*-триг-циклизации

лизергиновая кислота (3–15); 3-16 → 3-17 (dr = 3:1): Bu_3SnH, AIBN, толуол, кипяч., 20 ч, 74%

Схема 3.8. Домино-процесс радикальной циклизации в синтезе производных лизергиновой кислоты

с образованием N-гетероцикла с последующей 6-*эндо*-триг-циклизацией. Таким путем целевое соединение **3-17** было получено с выходом 74% в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1.

В 2002 г. Ли и сотр. получили синтетический (–)-энантиомер лазонолида А (**3-21**), используя в качестве ключевой стадии радикальную домино-циклизацию, и кроме того пересмотрели его структуру [12]. Лазонолид А имеет строение макролактона с двумя встроенными в большой цикл объемистыми тетрагидропирановыми кольцами. Соединение обладает противоопухолевой активностью, в частности против лейкемии и высоколетальной карциномы легких. Реакция β-алкоксиакрилата **3-18** и (бромметил)хлордиметилсилана приводит к соединению **3-19**, которое используется в последующей радикальной циклизации (схема 3.9). Обработка гидридом трибутилолова и AIBN в кипящем бензоле приводит к 6-*эндо*-триг-циклизации по двойной связи с участием генерированного α-силильного радикала. Последующая 6-*экзо*-триг-циклизация с участием акрилатного фрагмента дает с выходом 80% (в расчете на две стадии) желаемый бициклический продукт **3-20** в виде единственного диастереомера, содержащего все стереогенные центры в нужной конфигурации, который в дальнейшем был превращен в лазонолид **3-21**.

Еще одна эффективная комбинация двух радикальных стадий циклизации была продемонстрирована Ша и сотр. в ходе первого синтеза (+)-паникулатина (**3-24**) – природного алкалоида, принадлежащего к одному

3-18: EtO_2C, OBn, O, OH

$BrCH_2SiMe_2Cl$, NEt_3, кат. DMAP
бензол, к.т., 30 мин

3-19: EtO_2C, OBn, O, Br, Si, O

80%
(на 2 стадии)

Bu_3SnH, AIBN
бензол,
кипяч., 5 ч

3-20: CO_2Et, OBn, O, H, O, Si

несколько
стадий

(–)-лазонолид А (3-21): OH, O, O, O, HO, O, O, O, OH

Схема 3.9. Синтез (–)-лазонолида А (**3-21**)

из подклассов алкалоидов плауна (*Lycopodium*) [13]. Алкалоид **3-24** – это уникальное тетрациклическое соединение с семью стереогенными центрами [14]. Хотя никаких специфических особенностей (+)-паникулатина не было отмечено, известно, что другие алкалоиды ликоподиума являются мощными ингибиторами ацетилхолинэстеразы и дают обнадеживающие результаты как потенциальные лекарства для лечения болезни Альцгеймера [15]. В стандартных условиях радикальных процессов из иодкетона **3-22** генерируется α-карбонилзамещенный радикал, который претерпевает 5-*экзо*-диг-циклизацию с образованием бициклического винильного радикального интермедиата (схема 3.10). Затем следует 5-*экзо*-триг-циклизация по олефиновой связи, которая приводит к трициклической структуре **3-23** в виде единственного диастереомера с выходом 82%.

В 1997 г. группой ученых компании Пфайзер (Гротон, США) из неидентифицированной разновидности грибов было выделено соединение CP-263,114 (**3-32**) [16]. Структура этого соединения была беспрецедентной, и оно обладало биологической активностью – способностью к снижению уровня холестерина посредством ингибирования скваленсинтетазы [16, 17]. Кроме того, было обнаружено, что оно ингибирует фарнезилтрансферазу – фермент, участвующий в процессе развития онкологических заболеваний [16, 18]. Первый синтез этого соединения был выполнен группой Николау в 1999 г. [19]. В другом подходе к CP-263,114 (**3-32**) группа Вуда установила, что внутримолекулярная радикальная домино-циклизация приводит к желаемому изотвистановому ядру (схема 3.11) [20]. Сначала третичный спирт **3-25** превращается в ацеталь действием дибромэтилового эфира **3-26** и N,N-диметиланилина. Гомолитическое отщепление атома брома приводит к соединениям **3-30** и **3-31** в виде смеси диастереомеров с выходом 86% в расчете на две стадии. Предполагается, что процесс протекает через первоначальное образование первичного радикала **3-28**, сопровождаемое 5-*экзо*-триг-циклизацией, приводящей к соединению **3-29** в результате реакции с малеиновым фрагментом и последующего присоединения водорода с менее стерически затрудненной стороны.

При попытке синтезировать природное соединение азадирахтин (**3-38**) [21] – эффективный антифидант и регулятор роста насекомых – Николау и сотр.

Bu_3SnH, AIBN, бензол, кипяч., 82%; несколько стадий

3-22 **3-23** (+)-паникулатин (**3-24**)

Схема 3.10. Синтез (+)-паникулатина (**3-24**)

Схема 3.11. Радикальная домино-циклизация в синтезе CP-263,114 (**3-32**)

создали новую радикальную последовательность реакций (схема 3.12) [22]. В классических условиях радикальных процессов (гидрид трибутилолова/AIBN, кипячение в толуоле) бромацеталь **3-33** дает гексациклическое соединение **3-36** с выходом 75%. Реакция, как предполагается, протекает через образование радикалов **3-34** и **3-35**. Последний получается с помощью 5-*экзо*-триг-циклизации. Затем происходит 1,5-водородный сдвиг с сопутствующим окислительным разрывом бензильной связи и образованием

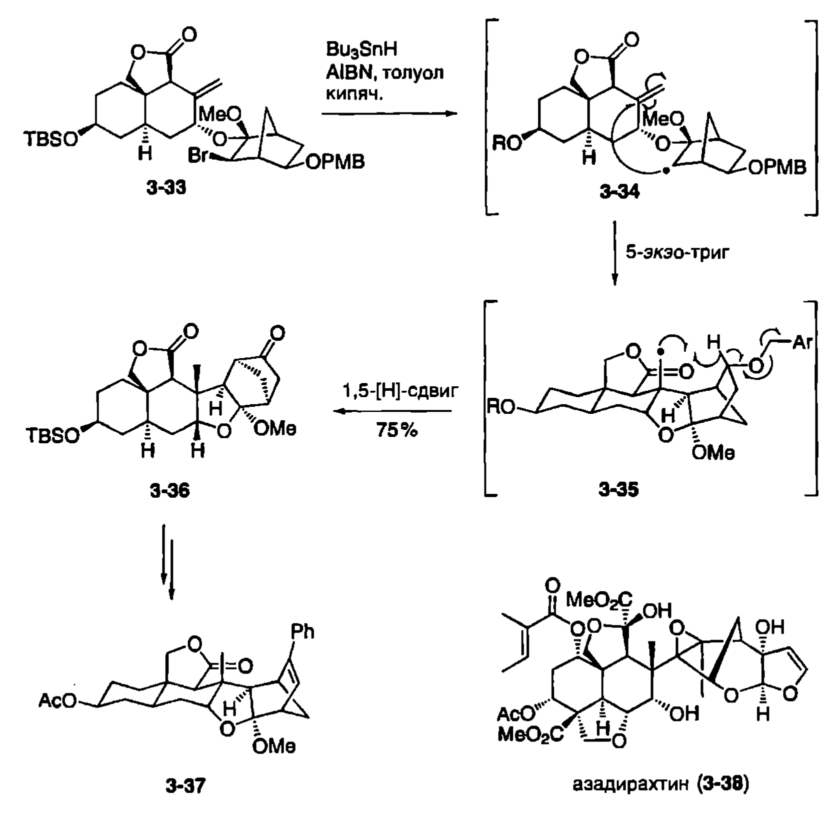


Схема 3.12. Радикальная домино-циклизация в синтезе азадирахтина (**3-38**)

продукта **3-36**. Дальнейшие превращения последнего приводят к соединению **3-37**, которое снова было получено домино-реакцией.

Недавно были обнаружены природные соединения, содержащие спиропирролидинилоксиндольное ядро, которые обладают интересной биологической особенностью – ингибируют клеточный цикл [23]. Это наблюдение подтолкнуло Мерфи и сотр. разработать новый домино-подход к (±)-хорсфилину (**3-43**) – природному спиропирролидинилоксиндолу (схема 3.13) [24]. Обработка азида **3-39** трис(триметилсилил)силаном (TTMSS) и AIBN в качестве радикального инициатора приводит после первой циклизации к радикальному интермедиату **3-40**, который подвергается второй 5-*экзо*-триг-циклизации, протекающей с выделением молекулы азота и приводящей к спироциклическому соединению **3-42** через промежуточное образование соединения **3-41**. Метилирование и дебензилирование завершают синтез продукта **3-43**.

Другая радикальная домино-циклизация, которая приводит к синтезу колец B и E алкалоида (±)-аспидоспермидина (**3-46**), была описана той же группой авторов [25]. Превращение иодазида **3-44** в тетрацикл **3-45** было

Схема 3.13. Синтез (±)-хорсфилина (**3-43**)

Схема 3.14. Синтез (±)-аспидоспермидина (**3-46**)

проведено с выходом 40% селективной атакой по связи углерод–иод в присутствии азидной группы также с использованием TTMSS/AIBN (схема 3.14) [26]. Образующийся арильный радикал инициирует последовательность двух 5-*экзо*-триг-циклизаций, которая сопровождается выделением азота.

Подобным способом был получен углеродный скелет индольного алкалоида (±)-виндолина [27].

С того момента, как было обнаружено, что пирролохинолиновый алкалоид камптотецин (**3-47**) и родственные алкалоиды маппицин (**3-48a**), нотаподитин B (**3-48b**) и нотаподитин A (**3-48c**) проявляют значительные противоопухолевые и противовирусные свойства [28], было разработано много подходов к синтезу этих соединений. Недавно группа Боумена разработала методику радикальной домино-реакции для синтеза циклической

камптотецин (3-47)

маппицин (3-48a): $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OH$
нотаподитин B (3-48b): $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = O$
нотаподитин A (3-48c): $R^1 = OMe$, $R^2 = R^3 = OH$

$(Me_3Sn)_2$, *t*BuPh
150 °C, hν

3-49

3-50

5-*экзо*-триг

3-51

5-*экзо*-триг

3-52

неофильная перегруппировка

6-*эндо*-триг

3-53

– H•

3-54a: R = H, 73%
3-54b: R = OMe, 45%

Схема 3.15. Радикальная домино-реакция в синтезе камптотецина (**3-47**) и его аналогов

системы A–D, включающую циклизацию винильного радикала с нитрилом [29]. Внутримолекулярная циклизация винильного радикала **3-50**, генерированного фотолизом винильного иодида **3-49** и гексаметилдиолова, привела к иминильному радикалу **3-51** (схема 3.15). Последний может подвергаться 6-*эндо*-триг-циклизации, давая непосредственно π-радикал **3-53**, или же происходит 5-*экзо*-триг-циклизация с образованием спиродиенильного радикала **3-52**, который затем превращается в интермедиат **3-53** в процессе неофильной перегруппировки. Наконец, потеря атома водорода соединением **3-53** приводит к тетрациклическим продуктам **3-54**. Механизм заключительной стадии окисления до конца не ясен, однако в качестве

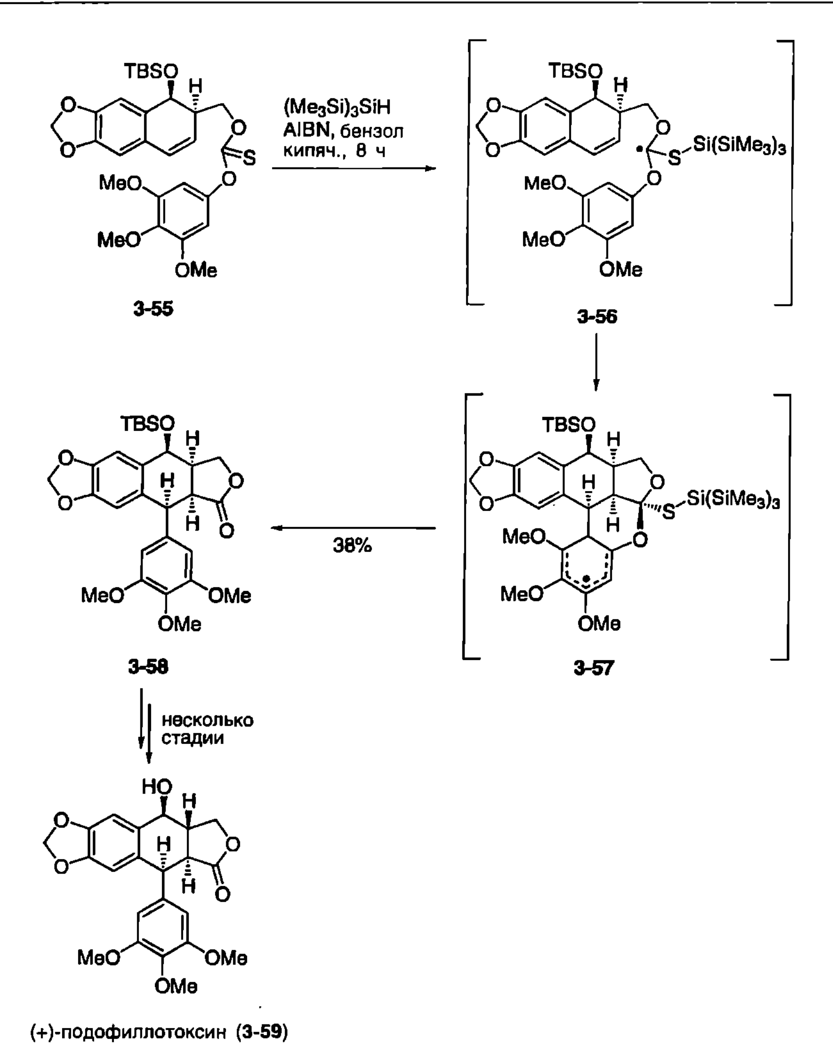


Схема 3.16. Радикальная домино-циклизация в синтезе (+)-подофиллотоксина (**3-59**)

объяснения механизма данной реакции было предположено отщепление водорода метильным радикалом, образованным термическим распадом радикалов триметилолова.

Другой противоопухолевый препарат клинического применения – это подофиллотоксин (**3-59**). Данное соединение содержит арилтетрагидронафталиновый лактоновый скелет и обладает способностью к связыванию тубулина и антимитотическими свойствами (схема 3.16) [30]. Группа Шерберна [31] получила это соединение промотируемым трис(триметилсилил)-силаном превращением тионокарбоната **3-55** в лактон **3-58**, которое

протекает с выходом 38%. Предполагается, что в качестве интермедиатов образуются радикалы **3-56** и **3-57**.

Зард и сотр. [32] сообщили о простом подходе к созданию другой группы природных соединений, а именно алкалоидов ликоподиума [15]. Эти авторы сначала исследовали реакцию O-бензоил-N-аллилгидроксиамида **3-60** с гидридом трибутилолова и ACCN в кипящем толуоле, которая приводит (после образования N-радикала **3-61** 5-*экзо*-триг/5-*экзо*-триг-циклизацией) к нежелательному пирролидину **3-62** с выходом 48%. Тем не менее небольшая структурная модификация, а именно введение атома хлора в аллильный фрагмент (соединение **3-63**), вызывает 5-*экзо*-/6-*эндо*-триг-циклизацию с образованием с выходом 52% желаемого индолизидина **3-64** в виде единственного диастереомера. В этом случае второй эквивалент гидрида трибутилолова необходим для восстановительного удаления атома хлора *in situ* после двойной циклизации. Индолизидин **3-64** может быть превращен в алкалоид ликоподиума – 13-дезоксисерратин (**3-65**) (схема 3.17).

N-Азиридинилимины – ценные субстраты для радикальных домино-циклизаций, так как они способны одновременно служить как донором, так и акцептором радикалов. Они являются универсальными реагентами для построения четвертичных углеродных центров из карбонильных соединений [33]. С использованием этой методологии группой Ли и Кима был разработан изящный стереоселективный синтез (±)-модгефена (**3-70**) – одного из редко встречающихся в природе [3.3.3]пропелланов (схема 3.18) [34].

1 экв. Bu_3SnH
ACCN
толуол, кипяч

5-*экзо*-триг
5-*экзо*-триг
48%

3-60 3-61 3-62

ACCN = 1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрил)

2 экв. Bu_3SnH ACCN,
α,α,α-трифтолуол, Δ,
5-*экзо*-триг, 6-*эндо*-триг
52%

несколько
стадий

3-63 3-64 13-дезоксисерратин (3-65)

Схема 3.17. Синтез пирролидинов и индолизидинов, а также алкалоида ликоподиума – 13-дезоксисерратина (**3-65**)

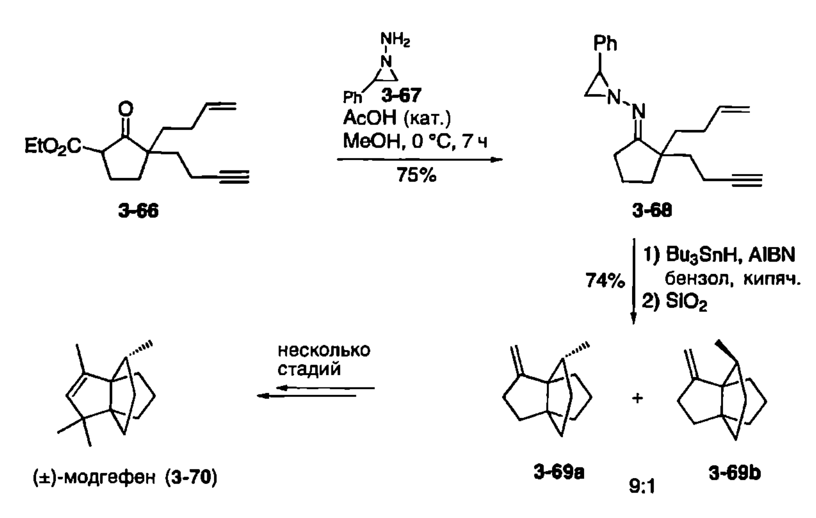


Схема 3.18. Радикальная домино-реакция циклизации N-азиридинилимина **3-68** в полном синтезе (±)-модгефена (**3-70**)

Необходимый субстрат **3-68** был получен обработкой соединения **3-66** N-амино-2-фенилазиридином **3-67** с использованием кислотного катализа. В присутствии гидрида трибутилолова соединение **3-68** практически количественно было превращено в целевой пропеллан **3-69a**.

Аналогично, той же самой группой был синтезирован α-цедрен [35]. Кроме того, эти авторы разработали также подход к модгефену (**3-70**), используя свободнорадикальную 6-*эндо*-/5-*экзо*-домино-циклизацию диенина [36].

В процессе короткого и эффективного полного синтеза (–)-дендробина (**3-76**) – алкалоида, обладающего жаропонижающей и гипотензивной активностью [37], Кассайре и Зард разработали новую радикальную домино-последовательность, которая включает циклизацию карбамильного радикала [38]. О-Бензоил-N-гидроксиуретан **3-71** реагирует с гидридом трибутилолова и ACCN в кипящем толуоле с образованием карбамильного радикала **3-72**, который подвергается 5-*экзо*-триг-циклизации с образованием оксазолидинонового радикала **3-73** (схема 3.19). Углеродная структура соединения **3-73** затем разрушается радикальной фрагментацией, приводящей к более стабильному радикалу **3-74**, который затем перехватывается гидридом трибутилолова. Это приводит к образованию с выходом 71% аннелированного оксазолидинона **3-75** с требуемой стереохимией.

В своем энантиоселективном синтезе природного терпеноида (+)-триптокаллола (**3-79**) Ян и сотр. использовали инициированную $Mn(OAc)_3$ окислительную свободнорадикальную циклизацию с участием хирального вспомогательного реагента [39]. Реакция соединения **3-77**, несущего хиральный вспомогательный фрагмент на основе (*R*)-пулегона, с $Mn(OAc)_3$ и $Yb(OTf)_3$ приводит в результате двойной циклизации к образованию трициклической системы **3-78**

Схема 3.19. Радикальная домино-методика циклизация/фрагментация в синтезе (–)-дендробина (**3-76**)

Схема 3.20. Инициированная $Mn(OAc)_3$ хиральная энантиоселективная окислительная свободно-радикальная домино-циклизация в синтезе (+)-триптокаллола (**3-79**)

с выходом 60% и диастереомерным соотношением 9.2:1 (схема 3.20). Дальнейшие две стадии приводят к (+)-триптокаллолу (**3-79**). Для интерпретации стереохимических результатов авторы предположили существование гипотетического переходного состояния **TS-3-80**, в котором координация β-кетоэфирного фрагмента с $Yb(OTf)_3$ связывает две карбонильные группы

1.1 экв. Bu_3SnH
5.5 экв. AIBN
бензол, кипяч., 8 ч

3-81 3-82 45–60%

3-83 смесь 6 : 1 3-84

Схема 3.21. Домино-реакция радикальная макроциклизация/трансаннулярная циклизация в синтезе углеродного скелета таксана

в *син*-ориентации. Атака образованного окислением соединениями Mn(III) радикала по ближайшей двойной связи в этом случае ограничена более доступной (*si*)-стороной, в то время как (*re*)-сторона эффективно экранирована β-нафтильным фрагментом.

Необычный пример редкой радикальной трансаннулярной циклизации – это описанное Паттенденом и сотр. превращение иоддиенина **3-81** в присутствии Bu_3SnH, которое через интермедиат **3-82** приводит с выходом 45–60% к двум диастереомерным продуктам **3-83** и **3-84** в соотношении 6:1 (схема 3.21) [40]. Данная процедура предлагает прямой подход к синтезу таксановой системы. Авторы использовали в этом процессе также иодтриендион, но целевые соединения с таксановым скелетом получались при этом с выходом только 25%.

Конденсированный трициклический [6.5.5]-фрагмент обнаружен во многих природных соединениях, и поэтому его синтез является важной задачей. Удобный подход к этому структурному фрагменту открывает радикальная домино-реакция, описанная группой Нагано [41]. Эта реакция оптически чистого дибромацеталя **3-85** через интермедиат **3-86** приводит к желаемой трициклической системе **3-87** в виде единственного диастереомера с очень хорошим выходом 94% при использовании классических условий радикального процесса (избыток гидрида трибутилолова/AIBN, облучение) (схема 3.22). Интермедиат **3-86** может быть выделен в том случае, когда используется только один эквивалент гидрида олова.

Превращение гликаля в энантиомерно чистый [6.5.6]-диоксатрицикл, содержащий восемь стереогенных центров, выполненное в три простых стадии, было предложено Хоффманом и сотр. [42]. Как показано на схеме 3.23, стереохимически чистые субстраты для циклизации (*R*)-**3-92a–d** и (*S*)-**3-93a–d** были получены иодгликозилированием гликаля **3-89** и рацемических силилированных енинолов **3-88a–d** после

Схема 3.22. Радикальная домино-циклизация в синтезе [6.5.5]-конденсированных трициклических систем **3-87**

Схема 3.23. Радикальная домино-реакция гликопиранозидов

изогенин (3-96)

С-норкарданолид (3-97)

Схема 3.24. Стероиды с диоксатриквинановой структурой

хроматографического разделения образующихся диастереомеров **3-90a–d** и **3-91a–d** и последующего десилилирования. Вероятно, наилучший метод циклизации – это индуцированный воздухом триэтилборановый способ, запускающий 5-*экзо*-триг-/6-*эндо*-диг-радикальный каскад, который также включает в себя перенос иода. Конечные продукты, (*R*)-**3-94a–d** и (*S*)-**3-95a–d** соответственно, были получены с низким или умеренным выходом в случае (*R*)-изомера и с умеренным или хорошим выходом в случае (*S*)-изомера. Несомненно, различие в результатах обоих рядов вызвано стерическими факторами. Рентгеноструктурное исследование продуктов подтвердило, что в (*S*)-ряду пиранозидное кольцо существует в форме «кресла», в то время как в (*R*)-ряду принимает другие, не кресловидные конформации.

Первые примеры последовательной радикальной 5-*экзо*-диг-/5-*экзо*-диг-циклизации 1,5-диинов были получены теми же исследователями [43]. Эти авторы показали, что предложенная ими процедура циклоизомеризации обеспечивает получение напряженных семициклических сопряженных диенов с функционализированной диоксатриквинановой структурой, которая встречается в агликонах стероидных сердечных гликозидов, таких как изогенин (**3-96**) [44] и С-норкарданолид (**3-97**) (схема 3.24) [45].

Например, действие триэтилборана на иодтетрагидрофураны **3-98** в кипящем бензоле в присутствии кислорода воздуха и этилиодида

BEt_3, воздух, EtI
бензол или MeCN
60-65 °C

3-98a: R = H
3-98b: R = CH_2OPiv

3-99a + **3-100a**: 60% (1.4:1)
3-99b + **3-100b**: 48% (2.9:1)

Схема 3.25. Получение диоксатриквинанов индуцированной триэтилбораном радикальной домино-реакцией перенос атома/циклизация 1,5-диинов

Bu$_3$SnH, AIBN THF, кипяч.; 5-экзо-триг; 5-экзо-триг; 90%
NSPh; N•; N; H; H
3-101; 3-102; 3-103; 3-104; 3-105

Схема 3.26. Синтез пирролизидина **3-105** с помощью радикальной домино-циклизации через аминильный радикал

приводит к образованию диастереомерных диоксатриквинанов **3-99** и **3-100** (схема 3.25).

Эффективная методология синтеза пирролизидинов и других полициклических азотистых гетероциклов с использованием радикальной домино-последовательности была предложена Боуменом и сотр. [46]. Эти авторы использовали в качестве субстратов сульфенамиды, которые легко образуют аминильные радикалы при обработке гидридом трибутилолова и AIBN. Например, сульфенамид **3-101** легко подвергается двойной 5-*экзо*-триг-циклизации с образованием тетрациклического пирролизидинового продукта **3-105** с выходом 90% (схема 3.26). В роли интермедиатов могут выступать радикалы **3-102** и **3-104**.

Свободнорадикальные реакции расширения цикла являются привлекательным подходом к обычным, средним и даже большим циклам [47]. Введение дополнительных соответственно расположенных акцепторов радикалов дает возможность распространить эту методологию на домино-реакции расширение цикла/циклизация [48]. На схеме 3.27 представлен общий механизм реакции, в котором легкодоступные субстраты **3-106** сначала подвергаются радикальному расширению цикла

Bu$_3$SnH, AIBN бензол, кипяч.; несколько стадий
O; X; m; E; n
3-106; 3-107; 3-108

Схема 3.27. Общая схема радикального домино-процесса расширение цикла/циклизация

Bu$_3$SnH, AIBN
бензол, кипяч.
82%

3-109 3-110

Схема 3.28. Пример радикальной домино-процедуры расширение цикла/циклизация

Bu$_3$SnH, AIBN,
бензол, кипяч.

3-111
a: R^1 = Me, R^2 = Ph
b: R^1 = Ph, R^2 = Me
c: R^1 = C_6H_{13}, R^2 = Me

3-112 3-113

3-114
a: 58%
b: 54%
c: 48%

Схема 3.29. Синтез бицикло[3.1.0]оксагексанов

с образованием интермедиатов **3-107**. Последние затем захватываются алкиновым фрагментом, давая конденсированные бициклические продукты **3-108** [49]. Как показали Каррейра и сотр., эти две реакции могут конкурировать друг с другом. Так, сначала вместо расширения цикла может происходить 1,5-водородный сдвиг, тогда как на стадии циклизации при $m = 1$ с образованием пятичленного цикла может конкурировать 6-*экзо*-циклизация.

Однако циклопентанон **3-109** с *цис*-ориентацией иодалкановой группы и алкинового фрагмента был превращен в конденсированный циклооктанон **3-110** с выходом 82% (схема 3.28). Напротив, соответствующий *транс*-изомер подвергается только 1,5-водородному переносу, приводящему к дегалогенированным исходным соединениям.

Давнее, но интересное по механизму построение бицикло[3.1.0]-3-оксагексана радикальной домино-циклизацией было представлено группой Лу [50]. Добавление трибутилолова и AIBN к раствору бромидов **3-111** в кипящем бензоле приводит к образованию продуктов **3-114** в виде единственного диастереомера с приемлемым выходом через интермедиаты **3-112** и **3-113** (схема 3.29). Важно отметить, что промежуточно образующийся циклопропилкарбинильный радикал является достаточно стабильным и реакционноспособным, что обеспечивается наличием α-силильного заместителя.

донор радикала + акцептор → акцептор донор → [4+1] / [4+2]

Схема 3.30. Радикальные последовательности типа бумеранга, приводящие к [4+1]- или [4+2]-циклизации

В своих исследованиях Такасу, Ихара и сотр. использовали новый подход, основанный на радикальной домино-последовательности типа бумеранга [51], в которой иодалкенил может играть роль как донора, так и акцептора радикалов, давая продукты [4+2]- и [4+1]-циклизации (схема 3.30) [52].

Так, реакция 2-иодвинилдиеноата **3-115** в различных условиях приводит к образованию аннелированных продуктов **3-116** с выходами от умеренных до хороших (схема 3.31, опыты 1–3). Реакция протекает через 5-*экзо*-триг-циклизацию в результате атаки предварительно образовавшегося винильного радикала по соседнему олефиновому фрагменту. Затем происходит 6-*эндо*-триг-циклизация с участием двойной связи, приводящая к желаемым продуктам **3-116**. Нагревание соединения **3-115** в бензоле не приводит к продукту, что свидетельствует о том, что [4+2]-аннелирование не является результатом реакции Дильса–Альдера. При этом следует упомянуть, что

3-115 → **3-116** + **3-117**

Опыт	Условия реакции	Выходы, %, 3-116	3-117
1	Bu_3SnH, AIBN, бензол, кипяч.[а]	40	20
2	Bu_3SnH, AIBN, бензол, кипяч.[б]	63	0
3	$(TMS)_3SiH$, AIBN, бензол, кипяч.[б]	68	0
4	$Ni(cyclam)^{2+}$, DMF, –1.5 В, к.т.	0	85

[а] 1.2 экв. Bu_3SnH и 0.5 экв. AIBN были добавлены по каплям в течение 1 ч.

[б] 1.2 экв. гидрида и 0.5 экв. AIBN были добавлены по каплям в течение 2 ч.

Схема 3.31. Внутримолекулярные реакции [4+2]- и [4+1]-аннелирования в радикальных домино-циклизациях

непрямой катодный электролиз с применением Ni(cyclam)$^{2+}$ в качестве медиатора приводит к образованию только моноциклического продукта **3-117** вместо бицикла **3-116**.

Различные бицикло[3.3.0]октаны с использованием радикальной реакции переноса иода были успешно получены Тагути и сотр. [53]. Эта процедура иллюстрирует редкие радикальные домино-процессы, которые инициируются межмолекулярным радикальным присоединением. В процессе используется производное 2-иодметилциклопропана **3-118** в качестве предшественника гомоаллильного радикала **3-120**, который может быть зафиксирован с помощью реакций с 1,4-диенами, а также с 1,4-енинами **3-119**. Инициированное триэтилбораном и кислородом воздуха образование радикала **3-120** из циклопропана **3-118** и последующее катализируемое кислотой Льюиса формальное [3+2]-циклоприсоединение с участием диена или енина **3-119** приводит к радикальному интермедиату **3-121**. Далее 5-*экзо*-диг(триг)-циклизация приводит к бициклическому радикалу **3-122**, который улавливается иодом, давая желаемый продукт **3-123**. Продукты, содержащие иодалкильную группу, были превращены в соответствующие олефиновые соединения **3-124** обработкой DBU, что обеспечивает лучшее разделение (схема 3.32).

Другая катализируемая кислотой Льюиса радикальная домино-циклизация с переносом атома, приводящая к различным бициклическим и трициклическим системам, была разработана Яном и сотр. [54]. Реакции α-бром-β-кетоэфиров **3-125** с $Yb(OTf)_3$ и Et_3B/O_2 привели к бициклу **3-126** с выходом 85% (схема 3.33). Реакция протекает через 6-*эндо*-триг- и 5-*экзо*-триг-циклизации после предварительного отщепления атома брома. Реакция также была выполнена энантиоселективно с использованием лиганда pybox (**L**) с *ee* 66% и выходом 60%.

Разработано и с успехом применяется образование кратных связей углерод–углерод с помощью радикальной внутримолекулярной домино-циклизации. Однако распространение подхода на межмолекулярные процедуры имеет серьезные ограничения. Тем не менее об успешном примере сообщили Ямаго, Ёсида и сотр., использовавшие новое сочетание с переносом группы, которое позволило избежать проблем с селективностью реакции промежуточных радикалов с другими компонентами сочетания в радикальных цепных реакциях [55]. Реакция была выполнена нагреванием смеси бензофенона **3-127**, фенилацетилена **3-128** и триметилсилил(фенил)-теллурида при 100 °C с образованием силил-защищенного теллурилаллильного спирта **3-129** с прекрасным выходом 93% и (*E*)-селективностью 96% (схема 3.34). Синтез соединения **3-129**, как предполагают, проходит через образование радикальных интермедиатов **3-130** и **3-131**.

Связь винильный углерод–теллур в соединении **3-129** может легко расщепляться трибутилстаннильным радикалом с образованием винильного радикала **3-131**, который может подвергаться дальнейшим превращениям, таким как гидрогенизации или образование связи углерод–углерод, например с диметилфумаратом с селективным образованием (*Z*)-изомера.

E E, R^1, R^2, I

[3+2]-циклоприсоединение

5 *экзо*-диг (триг)

DBU

3-118 E = CO_2Me **3-119** **3-120** **3-121** **3-122** **3-123** **3-124**

a) BEt_3, воздух, $Yb(OTf)_3$, CH_2Cl_2, –15 °C.

Опыт[a]	Диен или енин	Продукт **3-123**	Продукт **3-124**	Выход, %
1				78
2				42 (*экзо/эндо* = 2.8)
3				75
4				51
5	C_6H_{13}	C_6H_{13}		74
6	Ph	Ph		71
7	OR; R = TPS	OR		73

[a] Условия: 0.5 ммоль **3-118**, 1 ммоль диена или енина **3-119**, 0.5 ммоль BEt_3, 0.5 ммоль $Yb(OTf)_3$ в 4 мл CH_2Cl_2 при –15 °C.

Схема 3.32. Продукты и механизм радикальной домино-реакции переноса атома иода

Схема 3.33. Катализируемая кислотой Льюиса свободнорадикальная домино-реакция циклизации и энантиоселективный подход

Схема 3.34. Межмолекулярное радикальное домино-присоединение в синтезе аллильных спиртов с силильной защитой

Присоединение углерод-центрированных радикалов (алкильных или винильных) к алкеновому фрагменту, имеющему хиральные вспомогательные группы, достаточно интенсивно изучалось [56]. Группой Малакриа был разработан подход, основанный на легком введении энантиомерно чистых сульфоксидных групп, которые могут рассматриваться как временный хиральный вспомогательный фрагмент [57]. Как можно заметить в общем подходе (путь 1 на схеме 3.35), управляемое сульфоксидом

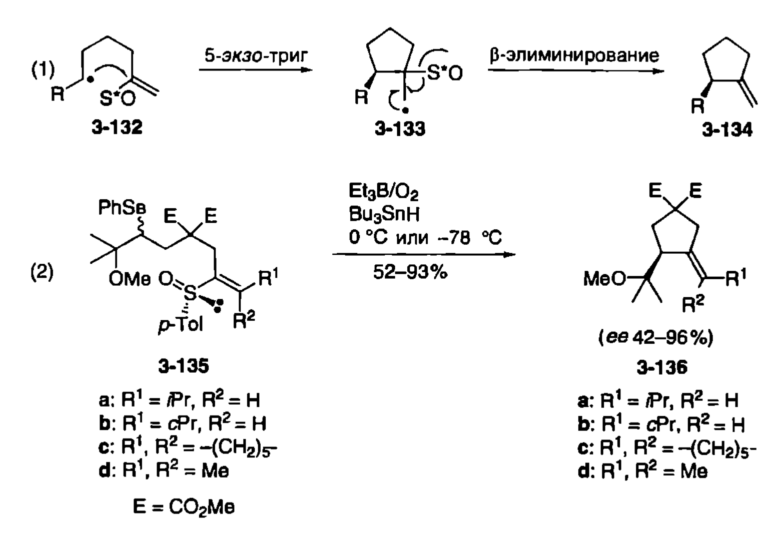


Схема 3.35. Домино-процесс радикальная циклизация/β-элиминирование с участием энантиомерно чистых сульфоксидов

внутримолекулярное присоединение радикала типа **3-132** к ближайшему алкеновому фрагменту приводит диастереоселективно к пятичленной циклической системе **3-133** 5-*экзо*-триг-способом. β-Элиминирование хирального вспомогательного фрагмента приводит к энантиомерно обогащенному продукту **3-134**. Таким образом сульфоксиды **3-135** превращаются в низкотемпературных радикальных условиях (Bu_3SnH, Et_3B/O_2) в желаемые продукты **3-136** с выходом 52–93% и со средней или высокой энантиомерной чистотой (*ee* 42–96%).

Еще в 1986 г. Сторк и сотр. в выполненном ими синтезе простагландина $F_{2\alpha}$ представили методологию внутримолекулярная радикальная циклизация/межмолекулярный захват [58].

Первый пример домино-реакции межмолекулярное радикальное присоединение/межмолекулярный захват на ациклических системах с созданием стереогенных центров при α- и β-углеродных атомах был описан Сиби с сотр. [59]. Энантиоселективное присоединение полученного *in situ* алкильного радикала к производному кротоновой или коричной кислоты облегчается добавлением субстехиометрических количеств (30 мол.%) кислоты Льюиса (MgI_2, $Cu(OTf)_2$ или $Mg(ClO_4)_2$) и хирального бисоксазолинового лиганда **3-139**, приводя к образованию радикала в α-положении, который может улавливаться по *анти*-пути присутствующими частицами аллилолова (схема 3.36). Лучшие показатели стереоселективности были получены, когда заместители R^1 и R^2 были настолько велики, насколько это возможно, тогда как различные кислоты Льюиса дают одинаковые результаты. Так, применение производного коричной кислоты **3-137** (R^1 = Ph) в сочетании с *t*-BuI и MgI_2 в качестве кислоты Льюиса дает продукт **3-138**

Схема 3.36. Энантиоселективная домино-процедура, включающая межмолекулярное радикальное присоединение

(R^1 = Ph, R^2 = *t*-Bu) с выходом 84%, диастереомерным соотношением 99:1 и *ee* 97%.

Классические процедуры синтеза β-аминокарбонильных соединений основаны на реакции Манниха с образованием иминиевых ионов. Недавно Найто и его группа разработали новый тип реакции Манниха, основанный на химии свободных радикалов [60]. Так, субстраты **3-140**, содержащие два электрофильных радикальных акцептора, в условиях радикальных процессов (Et_3B, кислород, кипячение в бензоле) в присутствии нуклеофильного предшественника алкильных радикалов R^2I претерпевают селективное присоединение по акрилатному фрагменту с образованием интермедиатов **3-141** (схема 3.37). Эти радикалы находятся в равновесии с аминильными радикалами **3-142**. Так как только аминильный радикал может быть перехвачен высокореакционноспособным триэтилбораном, равновесие смещается в сторону образования соединения **3-143**, которое дает β-аминобутиролактон **3-144** с хорошим выходом (64–70%) и высокой стереоселективностью (12:1).

Новая концепция в области радикальных домино-циклизаций была разработана Ганзойером и сотр., использовавшими титаноценовые комплексы для радикального раскрытия ненасыщенных эпоксидов. Реакция соединений **3-145**, катализируемая титаноценом [61], сначала приводит к радикалам **3-146**, которые подвергаются последующему межмолекулярному присоединению к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям через интермедиаты **3-147** с образованием бициклических карбоциклов типа **3-148** после обработки водой (схема 3.38) [62]. С кинетической точки зрения реакция примечательна тем, что межмолекулярное присоединение простых радикалов к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям – это достаточно трудная задача, что уже было отмечено выше.

BEt_3, O_2; $R^2I + Et^\bullet \rightleftharpoons R^{2\bullet} + EtI$

3-140 → [3-141] ⇌ 3-142 → (BEt_3) 3-143 → (H_2O, 64–70% (dr = 12:1)) 3-144

R^1 = TPSOCH$_2$
R^2 = Et, *i*Pr, *c*Hx, *c*Pent
условия реакции: BEt_3, R^2I, бензол, кипяч.

Схема 3.37. Домино-реакция радикальное присоединение/циклизация в асимметрическом синтезе β-аминобутиролактонов

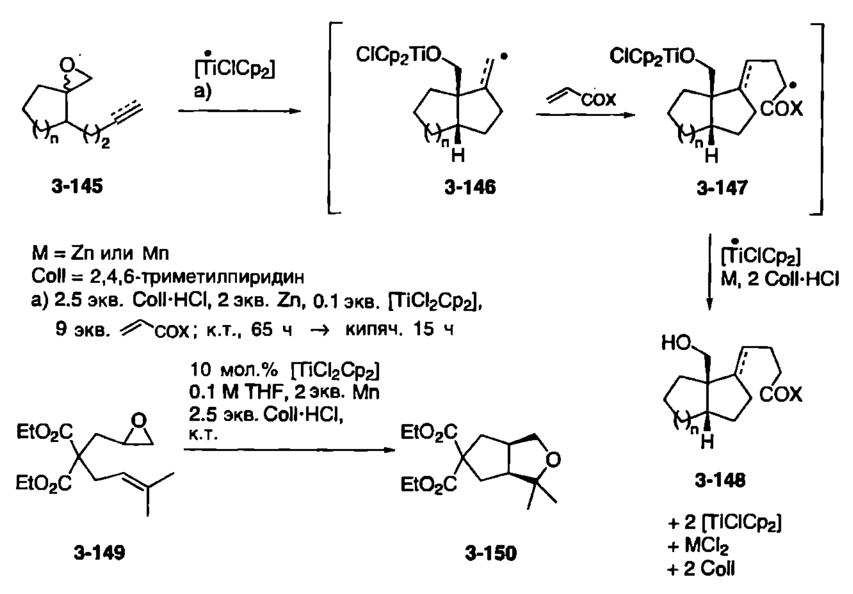


Схема 3.38. Общая концепция домино-реакций, катализируемых титаноценом

Аналогично, группа Ганзойера также использовала эту домино-методологию для синтеза аннелированных тетрагидрофуранов **3-150** на основе эпоксидов типа **3-149** [63]. Таким образом, широкий круг соединений

Опыт	Субстрат	Продукт	dr	Выход, %
1		R^1 = H или Me; R^2 = OEt, O*t*Bu или NMe_3	>97:3	55–69
2			96:4	68
3			95:5	54
4			80:20	60–66
	$R^1 = R^2$ = Me, Et, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$; R^1 = Me, R^2 = H			
5			>98:2	63

Схема 3.39. Примеры катализируемых титаноценом домино-реакций

может быть синтезирован *цис*-селективным способом с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (схема 3.39).

Недавно группа Куэрва также представила катализируемую титаноценом домино-циклизацию эпоксиполиенов типа **3-151**, которая приводит к образованию *транс*/*анти*/*транс*-конденсированного трициклического соединения **3-152**, хотя и с небольшим выходом. В данной домино-реакции образуется шесть стереогенных центров [64]. Соединение **3-152** может быть превращено в природный терпеноид стиполдион (**3-153**) (схема 3.40) [65].

Еще один новый пример применения титаноцена как катализатора предложили Малакриа и сотр. В данном случае имеет место неизвестная до этого момента комбинация радикальной циклизации с раскрытием эпоксида **3-154** и элиминирования β-фосфиноильной группы, приводящая с хорошими выходами к различным алкилиденпирролидинам **3-155**, которые содержат тетразамещенную *экзо*-двойную связь (схема 3.41) [66].

Примеры радикальных процессов с участием соединений самария, объединенные с анионными процессами, были детально описаны в разделе 3.2. Здесь мы представим двойную радикальную реакцию, инициированную SmI_2. Комбинация двух индуцированных иодидом самария(II) радикальных процессов была использована группой Моландера для синтеза

20 мол.% [Cp_2TiCl_2]
16 экв. Mn, 8 экв.
Me_3SiCl•коллидин
31%

3-151

3-152

несколько стадий

стиполдион (3-153)

Схема 3.40. Катализируемый титаноценом синтез трициклического терпеноида

циклогександиолов [67]. Обработка α,β-эпоксикетона **3-156**, содержащего алкеновый фрагмент, раствором иодида самария(II) в THF/HMPA приводит к *цис*-циклогександиолам **3-157** и **3-158** в виде смеси диастереомеров (12:1) с выходом 88% (схема 3.42).

Можно предложить следующий механизм данной реакции. Первоначально образуется кетильный интермедиат **3-159**, который в результате радикального раскрытия эпоксида дает кетоспирт **3-160**. Реакция со второй молекулой SmI_2 приводит к хелатному комплексу гидроксикетила **3-161** с самарием, который циклизуется с образованием продуктов **3-157** и **3-158**.

В работах Энхольма и сотр. [68] SmI_2 использован также при превращении сахаров с образованием высокооксигенированных циклопентанов. Обработка соединения **3-162** иодидом самария(II) в ТГФ при –78 °C в присутствии кетона типа **3-163** или альдегида **3-165** приводит к циклопентановым производным **3-164** и **3-166** соответственно с хорошими выходами и с хорошей или умеренной диастереоселективностью (схема 3.43). Вероятно, реакция протекает через образование кетильного радикала из субстрата **3-162** и последующую радикальную циклизацию с сопряженным олефиновым фрагментом. Полученный радикал затем подвергается межмолекулярному присоединению к добавленному карбонильному соединению.

Радикальные реакции раскрытия цикла циклопропилкетонов с участием иодида самария(II) и других катализаторов электронного переноса обеспечивают надежный подход для построения карбоциклов. Мазервелл и сотр. сделали краткий обзор огромного потенциала реакций раскрытия цикла бицикло[4.1.0]гептановых кетонов **3-167** с образованием радикалов типа **3-169** через промежуточный кетильный радикал **3-168**. Радикал **3-169** может подвергаться последующей радикальной циклизации типа домино или улавливанию в виде енолята (схема 3.44) [69].

2.5 экв. $[Cp_2TiCl_2]$
10 экв. Mn, THF,
к.т.

3-154 → 3-155

Опыт	Субстрат	Продукт	Выход, %
1			80
2			60
3			71[а]
4			57
5			58
6			82
7			57[б]

[а] E/Z-Соотношение 3:1.
[б] Гидролиз насыщенным раствором NH_4Cl.

Схема 3.41. Катализируемый титаноценом синтез алкилиденпирролидинов

Схема 3.42. Синтез циклогексан-1,3-диолов из эпоксидов, содержащих двойную связь C=C

Схема 3.43. Промотированная иодидом самария(II) домино-реакция углеводов

В первом подходе спирокетон **3-171a** был получен обработкой кетона **3-170a** системой переноса электрона Zn/Hg/TMSCl/2,6-лутидин (схема 3.45). Кроме целевого продукта **3-171a**, полученного с выходом 52%, были выделены моноциклическое соединение **3-172** (выход 34%) и исходные соединения (9%).

Напротив, применение SmI_2/DMPU в качестве системы электронного переноса приводит к гладкому получению спирокетона **3-171a** с выходом 79% без образования каких-либо побочных продуктов (схема 3.45). Можно также циклизовать незащищенный циклопропилкетон **3-170b** с образованием спирокетона **3-171b** с выходом 57%.

Аналогичные результаты были получены для соединения **3-173** в качестве субстрата. При использовании амальгамы цинка гидриндан **3-174** был

радикальная циклизация или улавливание в виде енолята

M = SmI_2, Zn/Hg

Схема 3.44. Общая схема радикальной домино-реакции раскрытия цикла циклопропилкетонов

3-170a: R = TMS
3-170b: R = H

3-171a: R = TMS
с Zn/Hg: 52% + 34% **3-172**
и 9% исходного соединения
с SmI_2: 79%
3-171b: R = H
с SmI_2: 57%

3-172

а) Zn/Hg, TMSCl, 2,6-лутидин, THF, кипяч.
или SmI_2, THF/DMPU (9:1), –78 °C → к.т.

Схема 3.45. Радикальная домино-реакция раскрытие цикла/циклизация в синтезе спирокетона **3-171**

3-173 → а) или б) → **3-174**

а) Zn/Hg, TMSCl, коллидин, THF, кипяч., 43%.
б) SmI_2, DMPU, THF, –78 °C → к.т., 77%.

Схема 3.46. Радикальная домино-реакция раскрытие цикла/циклизация в синтезе бициклического кетона **3-174**

получен с выходом 43%, в то время как применение SmI_2 дает соединение **3-174** с выходом 77% (схема 3.46).

Гриньон-Дюбуа и сотр. показали, что восстановление хинолина с использованием цинка и уксусной кислоты в ТГФ приводит к димерному соединению **3-177** через интермедиат **3-176** (схема 3.47) [70]. Обычно образуется смесь *син*- и *анти*-продуктов, заместители оказывают некоторое влияние на региоселективность димеризации и стадии циклизации. При R = H и R = Me были получены только бензазепины **3-177** димеризацией типа «голова-к-голове».

1.5 экв. Zn,THF
кипяч. 0.5 ч,
затем 2.5 экв. AcOH
кипяч. 15 ч

3-175a: R = H
3-175a: R = 6-Me

3-176

3-177a: *син* (45%), *анти* (38%)
3-177b: *син* (42%), *анти* (38%)

Схема 3.47. Восстановительная радикальная димеризация «голова-к-голове»

Наконец, термически индуцированная изомеризация, которая генерирует углерод-центрированные бирадикалы, является альтернативой для обычных химических и фотохимических методов [71]. Простая процедура для получения таких бирадикалов была описана Майерсом, применившим термическое превращение иналленов [72]. В соответствии с этой схемой, Ван и сотр. [73] нагрели иналлен **3-178** в 1,4-циклогексадиене до 75 °C и получили продукт **3-181** с выходом 22% с промежуточным образованием бирадикалов **3-179** и **3-180** (схема 3.48).

, 75 °C, 1 ч

3-178

3-179

22%

3-181

3-180

Ar = —C₆H₄—*t*Bu

Схема 3.48. Радикальная домино-циклизация, инициированная термолизом иналленов – производных флуорена

Группа Паттендена недавно разработала новый синтетический подход к пропеллановому сесквитерпену ряда триквинана (±)-модгефену (**3-70**), исходя из восьмичленной циклической системы, имеющей в боковой цепи фрагмент сложного тиоэфира. При использовании стандартных условий радикальных процессов (Bu_3SnH, AIBN) происходит 5-*экзо*-триг/5-*экзо*-диг-домино-циклизация, приводящая к образованию пропеллановой структуры с выходом 60% [74].

Еще одна новая радикально-радикальная домино-реакция была применена Исибаси и сотр. для синтеза алкалоида ленноксамина. В этом случае домино-реакция 7-*эндо*-циклизация/гомолитическое ароматическое замещение приводит к целевому соединению с выходом 41% [75].

3.3.1. Радикально-радикально-анионные домино-реакции

Было показано, что реакции домино используются не только для построения молекул, но и для их распада. С этой концепцией приходится часто сталкиваться в природе. Так, рибонуклеотидредуктазы (RNRs) представляют собой тип ферментов, которые способны катализировать образование мономеров ДНК из рибонуклеотидов радикальным 2′-дезоксигенированием. Этот процесс также был изучен *in vitro* с использованием химических подходов. Например, Робинс и сотр. исследовали 6′-О-нитроэфиры гомонуклеозидов **3-182**, содержащие атом хлора в положении 2′ (схема 3.49) [76]. Обработка этих соединений $n$$Bu_3SnD$ и AIBN в кипящем бензоле приводит к образованию 6′-кислородного радикала **3-183**, который подвергается 1,5-водородному сдвигу, приводящему к отщеплению Н-3′. Образующийся С-3′-радикал теряет атом хлора под действием рибонуклеотидредуктазы с образованием енола **3-184**, который элиминирует молекулу урацила, давая фураноновое производное **3-185** с выходом 75%.

3.3.2. Радикально-радикально-радикальные домино-реакции

Вместо простого использования двух радикальных реакций в домино-процессе также возможно объединение трех и более радикальных превращений, приводящих к образованию связей С–С или С–N, что делает эту методологию одной из самых полезных в синтезе сложных молекул из простых субстратов [77]. В последние годы было разработано несколько

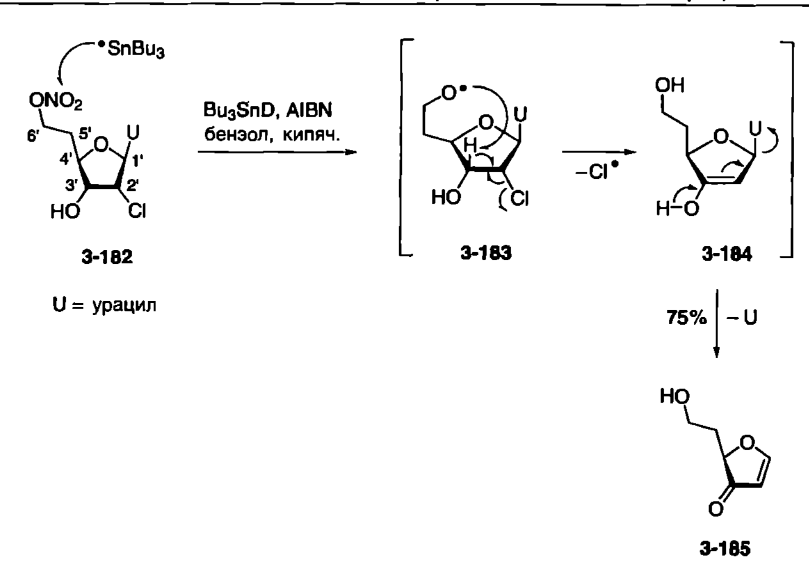


Схема 3.49. Биомиметическое моделирование домино-реакции, инициированной свободными радикалами

стратегий, которые представлены на схеме 3.50. Эти стратегии можно разделить на три типа:

- так называемая стратегия «застежки-молнии» характеризуется началом циклизации в середине цепи и направлением этого процесса назад и вперед к концам молекулы;
- процесс «макроциклизация/трансаннулярная циклизация» [78], напротив, инициируется с концов цепи по направлению к середине;
- третий, менее распространенный, процесс «перемещения радикальной реакции по кругу» начинается с одного конца цепи и идет по направлению к этому же концу [79].

Последняя стратегия была предложена Карреном и сотр. в их очень коротком синтезе природного соединения (±)-изогимномитрена **3-191** и (±)-гимномитрена **3-194** (схема 3.51) [80]. В качестве субстрата используется легкодоступный иодтриен **3-186**, который с помощью производных гидрида олова был превращен в смесь соединений, содержащую 31% **3-191** и 3% **3-194**. В этом синтезе кетон **3-191** образуется в процессе 5-*экзо*-триг/6-*эндо*-триг/5-*экзо*-триг-домино-циклизации через интермедиаты **3-187**, **3-188** и **3-189**. Другие полученные соединения – это моноцикл **3-195** (выход 23%) и бициклы **3-192** и **3-193** (выходы 20% и 22% соответственно), причем два последних соединения образуются, вероятно, через интермедиат **3-190**.

- Стратегия «застежки-молнии» – процесс идет с середины в концы молекулы

- Стратегия «макроциклизация/трансаннулярная циклизация» – процесс идет с концов в середину молекулы.

- Стратегия «перемещения по кругу» – процесс идет с конца молекулы и приходит к нему же.

Схема 3.50. Стратегии радикальных домино-циклизаций из линейных ациклических предшественников (образованные связи показаны жирными линиями)

Такасу, Ихара и сотр. предложили кардинальное усовершенствование процесса «перемещения радикальной реакции по кругу», разработанного группой Каррена. Новый метод основан на введении сопряженного сложноэфирного фрагмента к концевой двойной связи, при этом ускорение домино-реакции сопровождается увеличением регио- и стереоселективности [81]. Так, реакция соединения **3-196** с Bu_3SnH приводит к смеси (в соотношении 4:3) двух диастереомерных трициклов **3-197** и **3-198** с выходом 83%. В этом процессе первоначально образуется винильный радикал **3-199**, но он легко циклизуется 5-*экзо*-триг-способом, давая радикал **3-200** (схема 3.52). Из-за высокой нуклеофильности этого радикала 5-*экзо*-триг-присоединение к ненасыщенному эфирному фрагменту приводит к α-карбокси-радикалу **3-201** как кинетически преобладающему. Последовательность обрывается 5-*экзо*-триг-циклизацией по электроноизбыточной олефиновой связи.

Домино-реакции арилизоцианидов **3-202** с иодпентинами **3-203**, в которых образуются циклопентахинолины **3-204** и **3-205**, оказались очень полезны для синтеза некоторых природных соединений и их аналогов, принадлежащих к камптотециновой группе, что было продемонстрировано группой Каррена [82]. Этот процесс можно рассматривать как [4+1]-радикальное аннелирование, приводящее к геминальным углерод-углеродным связям [83]. Интересно, что второе кольцо может быть образовано или 1,6-циклизацией, которая приводит после окисления к трициклическим системам **3-204**,

1) $C_{10}F_{21}CH_2CH_2Sn(Me)_2H$
$NaCNBH_3$, *t*BuOH
2) экстракция фторированной твердой фазы

3-186

3-187

5-*экзо*-триг

5-*экзо*-триг

6-*эндо*-триг

изогимномитрен (3-191) (31%)

3-189

3-188

6-*эндо*-триг

R_3SnH

3-192 (20%)

3-190

3-195 (23%)

3-193 (22%)

гимномитрен (3-194) (3%)

Схема 3.51. Предполагаемый механизм «перемещения радикальной реакции по кругу» в синтезе кетонов изогимномитрена (**3-191**) и гимномитрена (**3-194**)

или 1,5-циклизацией, приводящей к спиро-интермедиату, который, перегруппировываясь, дает соединение **3-205** (схема 3.53).

Аналогично (и как описано для ароматических изоцианидов), в этой реакции могут быть использованы алифатические α,β-ненасыщенные изоцианиды, в результате получаются подобные структуры с циклогексано- вместо бензофрагмента [84]. На основе подхода с использованием ароматических изоцианидов была получена небольшая библиотека – примерно 20 производных камптотецина, среди которых иринотекан® и топотекан® применяются для лечения онкологических заболеваний [85]. Для синтеза камптотециновых производных соединение **3-206** было алкилировано подходящим пропаргилбромидом **3-207** с образованием соединения **3-208**,

Bu$_3$SnH, BEt$_3$
бензол, к.т.
83%

3-196 → 3-197 + 3-198 (4:3)

5-экзо-триг

3-199 → 5-экзо-триг → 3-200 → 5-экзо-триг → 3-201

Схема 3.52. Улучшенный процесс «перемещения радикальной реакции по кругу» в синтезе линейных конденсированных [5.5.5]-трициклов

3-202 + 3-203

Me$_6$Sn$_2$
hν, бензол, 150 °C

3-204 (неперегруппированный: 80–90%)
+
3-205 (перегруппированный: 10–20%)

Схема 3.53. Синтез циклопентахинолинов из арилизонитрилов и иодпентинов

которое облучалось в бензольном растворе при 70 °C вместе с соответствующим изоцианидом **3-209** и гексаметилдиоловом [86]. Таким образом различные пентациклы **3-210** могут быть получены с выходами от 51 до 63% (схема 3.54). Следует отметить, что токсичные органические соединения олова могут быть заменены силанами, например трис(триметилсилил) силаном, но в этих условиях скорость реакции значительно ниже.

Эта же методология использовалась для синтеза (*S*)-маппицина (**3-213**), который может быть окислен с образованием маппицин-кетона – сильного

Схема 3.54. Радикальная домино-последовательность в синтезе аналогов камптотецина

Схема 3.55. Синтез (*S*)-маппицина (**3-213**)

противовирусного препарата [87]. Реакция хиральных спиртов **3-211a** и **3-211b** с фенилизоцианидом **3-212** и гексаметилдиоловом в бензоле при облучении приводит к маппицину (**3-213**) с выходом 38% и 64% соответственно (схема 3.55). Интересно отметить, что выходы были почти в два раза выше при использовании иодида **3-211b** вместо бромида **3-211a**.

В этом случае Каррен и сотр., используя автоматизированный жидкофазный комбинаторный синтез, приготовили библиотеку из 64 аналогов маппицина, а также библиотеку из 48 производных маппицин-кетона [88].

3-214

Me_6Sn_2, бензол, hv

3-215

библиотека *рац*-гомосилатеканов (3-216)

R^1=Me, *n*Bu, *n*Oct, $CH_2CH_2CF_3$
CH_2CH_2tBu, амил, Ph, tol, Bn и др.
R^2=H, F, OMe, Me, CF_3, AcO, BocNH и др.

Схема 3.56. Жидкофазные параллельные синтезы рацемических гомосилатеканов (3-216)

3-217
a: X = H
b: X = CN

3-218
a: Y = H
b: Y = Me
c: Y = CN
d: Y = OMe
e: Y = Cl

ру или EtOAc, KOAc 18-краун-6

3-219 + 3-220

Опыт	X	Y	Выход 3-219, %	Выход 3-220, %
1	H	H	50	
2	H	OMe	39	–
3	H	Me	30	6
4	H	Cl	33	11
5	H	CN	–	–
6	CN	H	60	
7	CN	OMe	52	–
8	CN	Cl	40	16
9	CN	CN	12	21

Схема 3.57. Радикальные домино-реакции в синтезе производных бензотиенохинолина

Кроме того, авторы создали библиотеку из 115 рацемических гомосилатеканов **3-216** с использованием различных иодпиридонов **3-214** и арилизоцианидов **3-215** (схема 3.56) [89].

Занарди, Нанни и сотр. было показано, что вместо изоцианидов в радикальном процессе могут быть использованы изотиоцианаты [90]. Обработка

ру, –20 °C → к.т.
или
18-краун-6, KOAc
EtOAc, к.т.

3-221 3-222 3-223

X = H, Cl; Y = H, OMe, Me, Cl, Br, NO_2

12 примеров: выходы 34–80%

Схема 3.58. Радикальные домино-реакции в синтезе производных бензотиенохиноксалина

смеси тетрафторобората диазония **3-217** и изотиоцианата **3-218** с пиридином или смеси 18-краун-6 и ацетата калия в этилацетате приводит к производным бензотиенохинолина **3-219**. Кроме того, в некоторых случаях были получены продукты перегруппировки **3-220** с выходами от низких до умеренных (схема 3.57).

Аналогично, производные бензотиенохиноксалина **3-223** могут быть синтезированы при использовании диазоцианоарилтетрафтороборатов **3-221** и изотиоцианатов **3-222** (схема 3.58) [91].

Несколько прекрасных примеров катионных полициклизаций, особенно в области синтеза стероидов, были описаны в главе 1. Однако эти полициклизации могут быть также выполнены с использованием радикала как инициатора. Такие реакции могут быть разделены на несколько типов: серии 6-*эндо*-триг-циклизаций из полиеновых ацильных предшественников [92], макроциклизации с участием алкильных радикалов с последующим радикальным трансаннелированием [93], последовательности фрагментация окси- (и аминильных) радикалов/трансаннелирование/циклизация [92] и некоторые комбинации этих процессов [95].

Впечатляющий пример возможностей данного подхода – это комбинация семи 6-*эндо*-триг-циклизаций в одном синтезе, что было продемонстрировано Паттенденом и его группой (схема 3.59) [96]. Гидроксигептенселеноат **3-225**, синтезированный с использованием двух последовательных гомологизаций из сполна-*E*-геранилгераниола (**3-224**), в результате обработки AIBN и гидридом трибутилолова в кипящем бензоле был превращен с выходом 17% в сполна-*транс-анти*-гептациклический кетон **3-227** через предварительно возникающий радикал **3-226**. Чтобы минимизировать образование восстановленных побочных продуктов, Bu_3SnH добавляли в течение 8 ч с использованием шприца, что широко распространено в радикальной химии.

На стереохимический результат такой радикальной полициклизации оказывает влияние природа заместителей (H, Me, CO_2R). Например, как и в случае соединения **3-225**, сполна-(*E*)-метилзамещенный полиен **3-228** также дает соответствующий сполна-*транс-анти*-полицикл **3-229** в присутствии Bu_3SnH и AIBN. Однако содержащие сложноэфирные заместители полиены **3-220** в сходных условиях реакции превращаются

Схема 3.59. Семикратная радикальная домино-циклизация

Схема 3.60. Влияние заместителей на стереохимический результат радикальных циклизаций

в *цис-анти-цис-анти-цис*-тетрацикл **3-231** (схема 3.60). Причиной этого может быть определенная степень предварительной организации предшественника [97].

Точное регулирование реакционной способности играет важную роль в развитии радикальных домино-реакций. Как показано Паттенденом и сотр., радикал **3-233**, полученный из селеноата **3-232**,

Схема 3.61. Неожиданная 14-*эндо*-триг-макроциклизация

не подвергается тетрациклизации, а с выходом примерно 40% путем 14-*эндо*-триг-циклизации образует циклопропилзамещенный макроцикл **3-234** (схема 3.61) [98].

Как уже было упомянуто выше, класс алкалоидов *Aspidosperma* (см. раздел 3.3) привлек внимание химического сообщества из-за необычного строения и биологической активности этих соединений [99]. Новый подход к ABCE-тетрациклам **3-239**, например аспидоспермидину (**3-240**), был разработан группой Джонса [100]. Реакция субстрата **3-235** с гидридом трибутилолова в кипящем 5-(*трет*-бутил)-*м*-ксилоле (~200 °С) приводит к образованию арильного радикала **3-236**, который способен к отщеплению атома водорода через промежуточное образование шестичленного переходного состояния, что приводит к α-аминозамещенному радикалу **3-237**. Последующая атака по индольному кольцу, которая облегчается электроноакцепторной цианогруппой, и 5-*экзо*-триг-циклизация интермедиата **3-238** приводят к образованию тетрациклической системы **3-239** с выходом 43% в виде смеси диастереомеров в соотношении 8:3:2:1 (схема 3.62).

Природный спиронуклеозид гидантоцидин (**3-241**), который был открыт в 1991 г., обладает сильной гербицидной и росторегулирующей активностью. Это привело к усиленному исследованию подходов к синтезу аномерных спиронуклеозидов [101].

Группой Чатгилиалоглу были описаны два коротких и эффективных подхода к синтезу спиронуклеозидов типа **3-246** и **3-250** на основе радикальных домино-реакций [102]. Первый метод основан на превращении защищенных 6-гидроксиметилрибоуридинов **3-242a/b** в спиронуклеозиды **3-246a/b** с выходом 36% и 49% соответственно с использованием $PhI(OAc)_2$ и I_2 (схема 3.63). Фотолиз предварительно образованного гипоиодита генерирует алкокси-радикал **3-243**, который подвергается миграции водорода по Бартону с образованием аномерного C-1'-радикала **3-244**. Это соединение образует соответствующие оксениевые соли **3-245**. Наконец, вероятно, через промежуточное образование нестабильного аномерного иодсодержащего интермедиата, происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение гидроксильной группы в соли **3-245** с образованием желаемого продукта **3-246**.

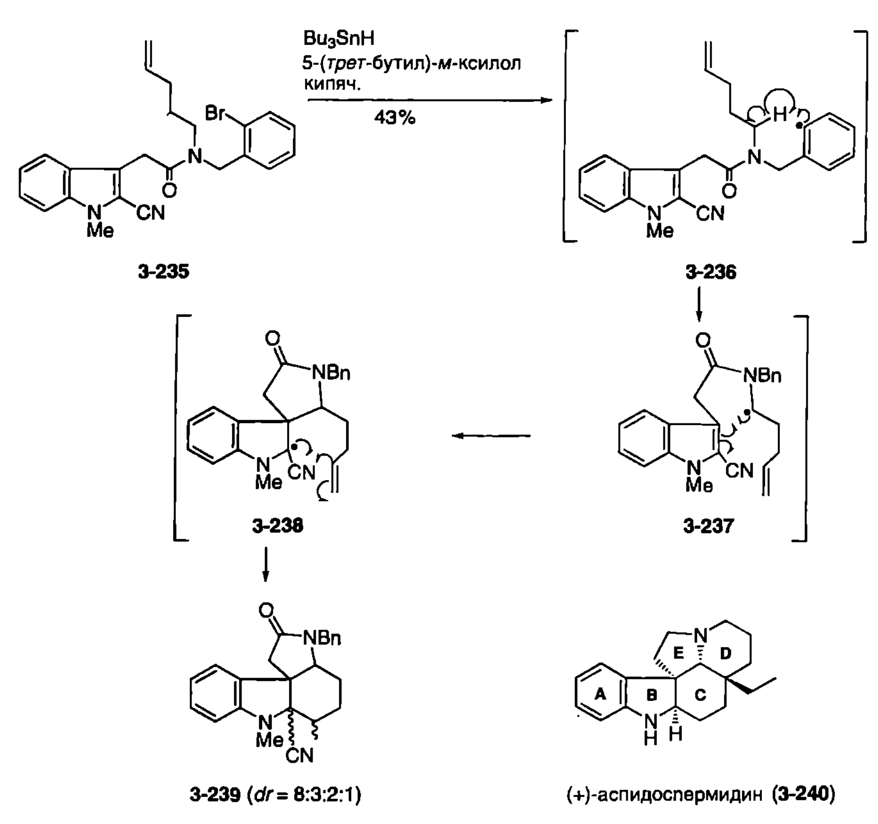


Схема 3.62. Радикальная домино-реакция отщепление водорода/циклизация в синтезе алкалоидов *Aspidosperma*

Во втором примере защищенный дибромвинилдезоксиуридин **3-247** превращается в смесь целевых спиросоединений **3-249** и **3-250** с выходом 57% в виде смеси в соотношении 2:1 при использовании стандартных условий радикальных процессов с $(TMS)_3SiH$. Кроме того, была получена смесь *E*- и *Z*-изомеров **3-251** с выходом 25% (схема 3.64).

Бромметилдиметилсилил(пропаргиловые) эфиры подвергаются внутримолекулярной радикальной 5-*экзо*-диг-циклизации в присутствии гидрида трибутилолова. Реакция инициируется образованием стабилизированного α-силильного радикала типа **3-253** [103]. Группа Малакриа описала реакцию моноциклического соединения **3-252**, которое дает пентациклический продукт **3-254** [104]. Он был превращен с использованием окисления по Тамао и последующего десилилирования в антибиотик *эпи*-иллудол (**3-255**) с выходом 47% в расчете на три стадии (схема 3.65).

Следует отметить, что эта стратегия также может быть использована для построения линейных триквинановых скелетов **3-257** с выходом 45% из 11-членной системы **3-256**, в которой бромметилдиметилсилильная

гидантоцидин (3-241)

3-242a: $R^1 = R^2 = R^3 =$ TBS
3-242b: $R^1 =$ TBS, $R^2 = R^3 = CMe_2$

$PhI(OAc)_2$, I_2
циклогексан
hν, 28 °C, 6 ч

3-243

1,5-радикальное перемещение

3-244

3-245

3-246a: 36%
3-246b: 49%

Схема 3.63. Синтез аномерных спиронуклеозидов

3-247: R–R = -(Si*i*Pr_2OSi*i*Pr_2)-

$(TMS)_3SiH$, AIBN
бензол, кипяч.

3-248

3-249 57% (2:1) **3-250**

3-251
25% (*E*/*Z* = 1:2)

R–R = –(Si*i*Pr_2OSi*i*Pr_2)–

Схема 3.64. Образование аномерных спиронуклеозидов **3-249** и **3-250**

(BMDMS) группа просто передвинута с одной на другую сторону алкинового фрагмента по сравнению с соединением **3-252** (схема 3.66) [105].

В другом подходе аннелированная [5.6.5]-система **3-259** была получена радикальной реакцией из ациклического соединения **3-258** с выходом 61%

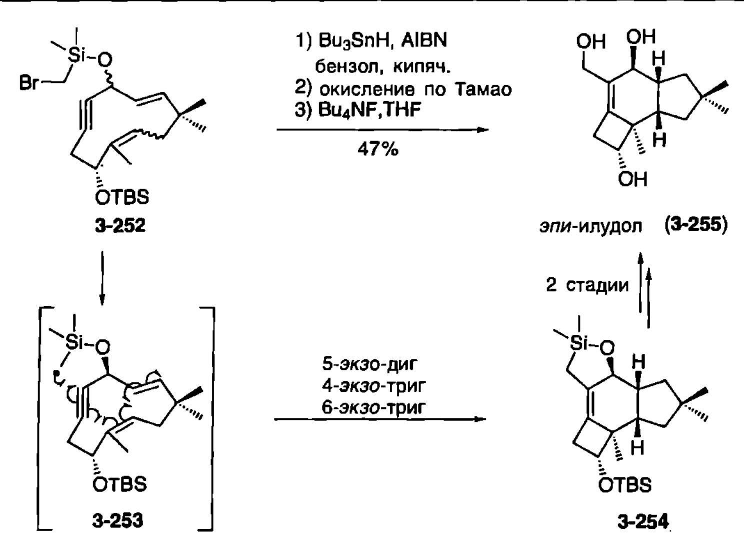


Схема 3.65. Синтез *эпи*-илудола

OMe

1) Bu_3SnH, AIBN, бензол, кипяч.
2) окисление по Тамао
3) Bu_4NF, THF

45%

3-256 3-257

Схема 3.66. Синтез линейных триквинанов

Bu_3SnH, AIBN
бензол, кипяч.

61%

3-258 E = CO_2Me 3-259 (*dr* 1.5:1)

Схема 3.67. Альтернативная радикальная домино-реакция для синтеза [5.6.5]-трициклов

(схема 3.67) [106]. Этот фрагмент является ядром некоторых важных природных соединений.

Маскаренас и сотр. разработали довольно необычную и очень эффективную домино-последовательность радикальная циклизация/перегруппировка Беквита–Доуда, приводящую к бицикло[5.3.1]ундеканам [107]. При обработке гидридом трибутилолова и AIBN винилбромид **3-260** легко превращается в целевой продукт **3-265** с выходом 81% в виде смеси неразделимых

Схема 3.68. Последовательность циклизация/расширение цикла в создании мостиковых полициклических систем

диастереомеров в соотношении ~3:1 (схема 3.68). Авторы предложили вероятный механизм, в котором первоначально образующийся винильный радикал **3-261** циклизуется 7-*эндо*-триг-способом с образованием вторичного углерод-центрированного радикала **3-262**. Впоследствии происходит внутренний 1,2-ацильный перенос, который в свете хорошо известного расширения цикла по Беквиту–Доуду в α-галогенметильных и родственных циклических кетонах [108] должен происходить посредством 3-*экзо*-триг-циклизации вторичного радикала и карбонильной группы с образованием напряженного короткоживущего оксициклопропильного радикального интермедиата **3-263**. β-Фрагментация последнего приводит к радикалу **3-264** с расширенным циклом, который после реакции с Bu_3SnH дает целевое соединение **3-265**. Следует упомянуть, что методология может быть распространена на получение бицикло[4.3.1]декановых соединений, хотя и с меньшим выходом.

Клайв и сотр. разработали новую радикальную домино-циклизацию с использованием кремниевого радикала в качестве интермедиата для получения кремнийсодержащих бициклических или полициклических соединений типа **3-271** и **3-272** (схема 3.69) [109]. После образования первого радикала **3-267** из алкина **3-266** происходит циклизация с последующим внутримолекулярным 1,5-переносом атома водорода от кремния к углероду с образованием кремний-центрированного радикала **3-269** через интермедиат **3-268**. Радикал **3-269** способен подвергаться еще одной циклизации с образованием радикала **3-270**, который, в свою очередь, может восстановительным перехватом гидридами органических соединений олова дать стабильный продукт **3-271**. С другой стороны, когда терминальный алкин имеет триметилстаннильную группу, происходит отщепление триметилстаннильного радикала с образованием винилсиланов типа **3-272**.

Схема 3.70 иллюстрирует три примера высокоэффективного построения би- и полициклических соединений **3-274**, **3-276** и **3-278** из субстратов **3-273**,

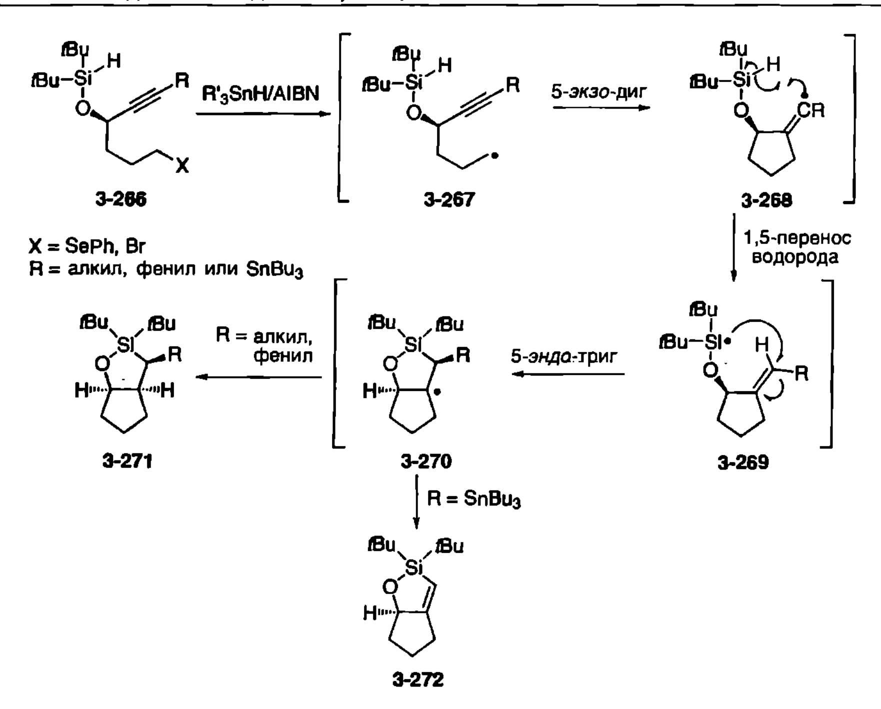


Схема 3.69. Общая схема последовательности 5-*экзо*-диг-циклизация/1,5-перенос атома водорода/5-*эндо*-триг-циклизация

3-275 и **3-277** соответственно. Следует отметить, что связь углерод–кремний в полученных соединениях может легко разрываться [110], при этом получаются ценные синтоны для дальнейших превращений.

Как уже ранее говорилось, реакции радикального раскрытия цикла с образованием трехчленных систем (циклопропилметильный и оксиранилметильный радикалы) представляют собой ценный подход в органическом синтезе [111]. Де Кимпе и сотр. показали, что азиридины также могут использоваться для одностадийного радикального синтеза пирролизидинов **3-280** из 2-(бромметил)азиридинов **3-279** при использовании стандартных условий радикальных реакций с выходами 49–63% (схема 3.71) [112].

Предполагается, что реакционная последовательность начинается фрагментацией первоначально формирующегося азиридинилметильного радикала с образованием N-аллиламинильного радикала, который подвергается двойной 5-*экзо*-триг-циклизации.

Использование иодида самария(II) в синтезе позволяет собирать сложные молекулы, что уже было не раз показано на различных примерах. Эти возможности возникают из-за способности иодида самария(II) к переносу электронов. Например, если в качестве субстрата используются кетоны, то образующиеся кетильные радикалы могут реагировать различными способами.

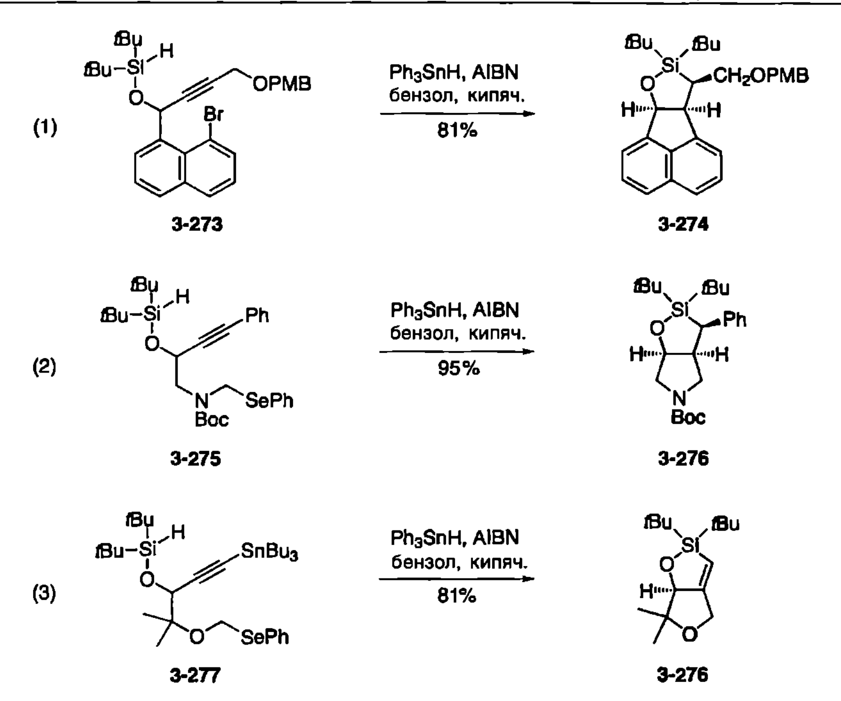


Схема 3.70. Примеры домино-процессов 5-*экзо*-диг-циклизация/1,5-перенос атома водорода/5-*эндо*-триг-циклизация

Bu$_3$SnH, AIBN
бензол, кипяч.
49–63%

3-279 **3-280**

a: $R^1 = R^2 =$ Me; **b**: $R^1 = R^2 =$ Ph; **c**: $R^1 =$ Me, $R^2 =$ H

Схема 3.71. Радикальная домино-последовательность для N-алкенилазиридинилметильных радикалов

Пример, в котором две связи С–С образуются и одна связь С–С рвется, – это синтез трицикла **3-285**, который имеет некоторое сходство со скелетом эудесмана **3-286**, разработанный Килберном и сотр. (схема 3.72) [113]. Так, обработка легкодоступного метиленциклопропилциклогексанона **3-281** иодидом самария(II) приводит к образованию кетильного радикала **3-282**, который участвует в построении шестичленной циклической системы с одновременным раскрытием циклопропанового фрагмента. Последующий захват возникшего радикала **3-283** близкорасположенной алкиновой группировкой приводит через интермедиат **3-284** к трициклу **3-285** в виде

Схема 3.72. Синтез трициклического скелета зудесмана

Опыт	Субстрат **3-287**	Добавка	Продукт **3-288** **a:b**	Выход, %
1	**a**	HMPA	10:1	63
2	**a**	DMPU	1.5:1	40
3	**b**	HMPA	<1:30	79
4	**b**	DMPU	<1:30	62

Схема 3.73. Радикальная домино-реакция с участием иодида самария(II) в синтезе пазонилактона В (**3-289**)

единственного диастереомера с выходом 60%. Следует отметить, что в этом случае обычно необходимое прибавление HMPA не обязательно.

Обезболивающие свойства паэонилактона В (**3-289**) и его аналогов сделали эти соединения объектом повышенного интереса, и группа Килберна разработала для его синтеза радикальную домино-циклизацию с участием иодида самария(II) [114]. Так, реакция иодида самария(II) с диастереомерными кетонами **3-287a** и **3-287b** приводит к желаемым бициклам **3-288** (схема 3.73). Стереоселективность сильно зависит от стереохимии исходных соединений. Так, (*S*)-изомер **3-287a** дает смесь диастереомеров **3-288a** и **3-288b** с преобладанием первого. Напротив, (*R*)-изомер **3-287b** дает только продукт **3-288b**. В этом случае использование добавок (HMPA или DMPU) играет решающую роль для достижения

Схема 3.74. Синтез бицикло[3.1.1]гептанов

Схема 3.75. Предполагаемые радикальные интермедиаты при образовании соединения **3-298**

удовлетворительных выходов и высокой селективности, причем HMPA превосходит по своим свойствам DMPU.

В заключительной части этой главы мы хотели представить некоторые домино-процессы с особенно большим числом стадий и отчасти необычными превращениями.

Необычное образование алкильных радикалов в качестве промежуточных соединений, наблюдающееся при превращении силильного эфира **3-290** в бицикло[3.1.1]гептаны **3-291** в присутствии Bu$_3$SnH, было описано группой Малакриа (схема 3.74) [115]. Полученное соединение **3-291** в дальнейшем было превращено в соединения **3-292a** при использовании метиллития и **3-292b** окислительной деградацией.

Предполагается, что превращение начинается с образования радикала **3-293**, который подвергается 5-*экзо*-диг-циклизации, приводящей к винильному радикалу **3-294** (схема 3.75). Эти преобразования не затрагивают алкиновый фрагмент, но 1,6-перенос атома водорода приводит к образованию радикала **3-295**, который в результате 6-*эндо*-триг-циклизации дает с полной

диастереоселективностью радикал **3-296**. Последний затем превращается с помощью неизвестного ранее 4-*экзо*-диг-образования цикла в винильный радикал **3-297**. Последующий 1,6-перенос водорода приводит к образованию стабилизированного α-силильного радикала **3-298**, что может рассматриваться как движущая сила реакции.

Ксантогенаты являются надежным источником электрофильных радикалов, и эта их особенность была использована Зардом и сотр. в коротком синтезе (±)-матрина (**3-304**) – природного алкалоида, обладающего противоязвенными и противоопухолевыми свойствами [116]. Нагревание смеси ксантогената **3-299** и акцептора радикалов **3-300** (3 экв.) в бензоле в присутствии лауроилпероксида в качестве инициатора приводит к образованию соединения **3-301** с выходом 30% и смеси тетрациклических продуктов **3-302** и **3-303** (в соотношении 3:1) с общим выходом 18% (схема 3.76) [117]. Эти три соединения могут быть превращены в диастереомерные тетрациклы **3-305** и **3-306** с помощью лауроилпероксида и 2-пропанола в качестве растворителя. После разделения соединение **3-305** было превращено в (±)-матрин (**3-304**). Хотя выходы не очень высоки, в ходе этого необычного процесса за одну операцию с приемлемой стереоселективностью образуются четыре новые связи (включая межмолекулярную стадию) и пять стереогенных центров.

Фенестраны [118] имеют четыре цикла с общим центральным атомом углерода. Поскольку они конформационно жесткие и имеют химически прочную структуру [119], фенестраны используются при построении систем для молекулярного распознавания [120], катализаторов [121], хиральных вспомогательных соединений [122], химических библиотек [123] и для исследования механизма реакций, когда требуется пространственно определенное расположение функциональных фрагментов [124]. Первый синтез энергетически невыгодных *цис,цис,цис,транс*-[5.5.5.5]-фенестранов **3-331** был проведен Вендером и сотр., которые разработали эффективную домино-методологию арен-алкеновое фотоциклоприсоединение/радикальная циклизация для получения соединений с пятью кольцами и восемью стереоцентрами в три стадии (см. главу 5) [125]. Реакция соединения **3-307** с ацетонитрильным радикалом, генерированным действием бензоилпероксида на кипящий ацетонитрил, приводит при сопутствующем раскрытии трехчленной циклической системы к радикалу **3-309** (схема 3.77). После двух последующих 5-*экзо*-триг-циклизаций и заключительного восстановительного захвата водорода из ацетонитрила (как показано в структуре **3-310**) пентациклические фенестраны **3-311** были получены с выходом 35% и 32%.

Еще один изящный синтез фенестранов, описанный Кезе, представлен в главе 6.

Наконец, довольно давняя (но с точки зрения механизма очень интересная) последовательность радикальных реакций, в которой эфир ацетиленового оксима **3-312** был превращен в бициклический оксим **3-319** с выходом 70% (схема 3.78), была описана Паттенденом и сотр. [126].

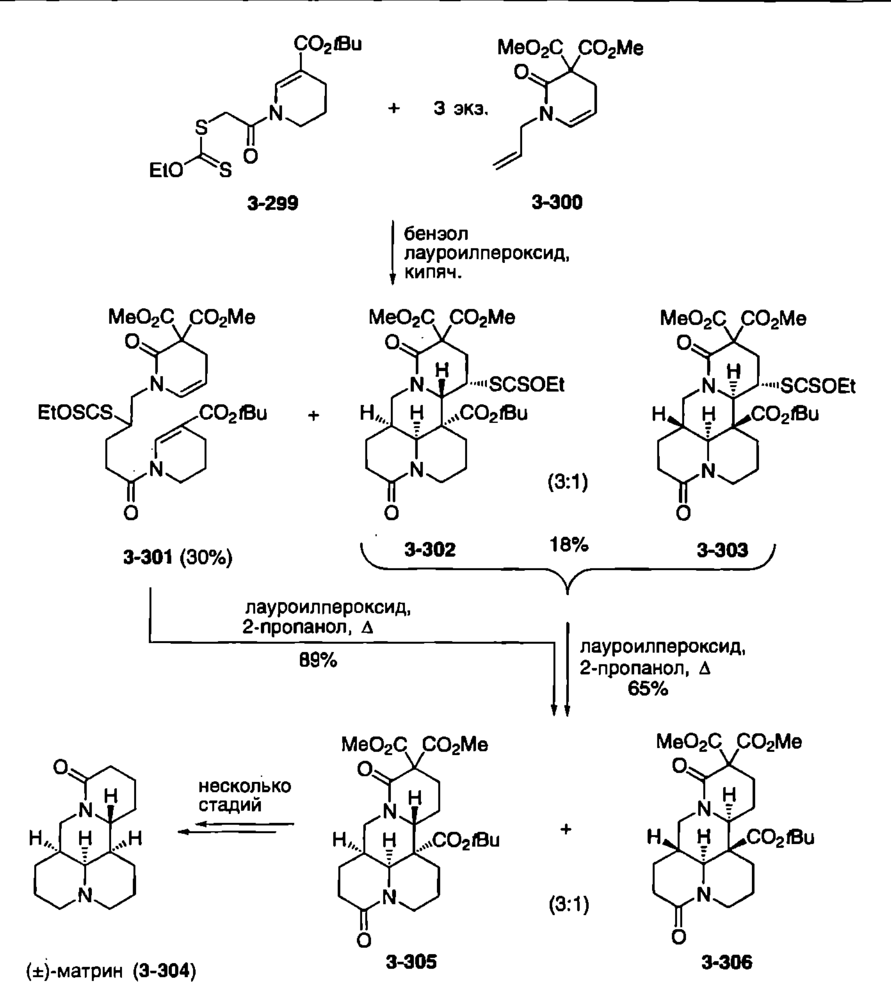


Схема 3.76. Радикальная домино-последовательность в синтезе (±)-матрина (**3-304**)

Гидролиз оксима **3-319** приводит к бициклическому енону **3-320**, который также можно еще легче синтезировать аннелированием по Робинсону. Предполагаемый механизм представлен на схеме 3.78 и включает шесть радикальных интермедиатов **3-313** – **3-318**.

Интересная многокомпонентная свободнорадикальная домино-реакция, в которой за одну операцию образуются пять новых связей, была недавно применена в описанном Бачи и сотр. синтезе инчжаосу А. Так, 2,3-диоксабицикло[3.3.1]нонановая система реагирует с тиофенолом и 2 экв. молекулярного кислорода в присутствии AIBN при ультрафиолетовом облучении, приводя к диастереомерной смеси эндопероксид-гидропероксидов [127].

Схема 3.77. Радикальная домино-циклизация в синтезе фенестранов

Схема 3.78. Радикальный домино-процесс двойное расширение цикла/циклизация для эфиров оксимов

3.3.3. Радикально-радикально-перициклические домино-процессы

Совмещение радикальных и перициклических превращений в одной домино-последовательности встречается довольно редко. Здесь мы представим два примера, которые интересны с точки зрения механизмов. Первый пример – синтез дигидроиндена **3-326** из фурана **3-321** (схема 3.79) – был описан Парсонсом и сотр. [128]. Реакция соединения **3-321** с гидридом трибутилолова и AIBN в кипящем толуоле приводит к 1,3,5-гексатриену **3-324** через промежуточное образование радикалов **3-322** и **3-333**. Триен **3-324** затем подвергается электроциклизации с образованием гексадиена **3-325**, который в условиях реакции ароматизируется с образованием продукта **3-326** с выходом 51%.

Второй пример связан с абсолютно другой стратегией. Ван и сотр. показали, что термолиз бензаннелированных енинкарбодиимидов открывает простой доступ к соответствующим гетероароматическим бирадикалам [129]. Так, термолиз карбодиимида **3-327** в хлорбензоле при 132 °C генерирует бирадикал **3-328**, который подвергается 1,5-сдвигу атома водорода с образованием интермедиата **3-329** (схема 3.80) [130]. Последний с выбросом молекулы формальдегида образует эфир **3-331**, который можно рассматривать как пиридиновый аналог *о*-хинонметидимина. Внутримолекулярная гетеро-реакция Дильса–Альдера эфира **3-331** протекает относительно медленно, поэтому соединение **3-330** было получено с выходом только 49%.

Следует упомянуть, что эта же группа разработала похожий метод, в котором бензоениналлены были циклизованы домино-способом через промежуточное образование бирадикалов [131].

Схема 3.79. Радикальная домино-последовательность циклизация/фрагментация/электроциклизация в синтезе дигидроиндена

Схема 3.80. Домино-последовательность циклизация/1,5-сдвиг атома водорода/гетеро-реакция Дильса–Альдера

3.3.4. Радикально-радикально-окислительные домино-процессы

Неожиданное образование циклопента[*b*]индола **3-339** и циклогепта[*b*]индольных производных из смеси 2-индолилселеноэфира **3-333** и различных алкенов-акцепторов (например, **3-335**) наблюдалось Беннасаром и сотр. в невосстановительных радикальных условиях (гексабутилдиолово, бензол, облучение или TTMSS, AIBN) [132]. Протекание процесса можно объяснить первоначальным образованием ацильного радикала **3-334**, который при межмолекулярном радикальном присоединении к алкену **3-335** образует интермедиат **3-336** (схема 3.81). Последующая 5-*эндо*-триг-циклизация приводит к образованию индолинового радикала **3-337**, который, окисляясь по неизвестному механизму (предполагается взаимодействие AIBN с **3-338** в качестве интермедиата), дает индольное производное **3-339**.

Как видно из схемы 3.82, выходы циклогепта[*b*]индолов, полученных по этой методике, колеблются от умеренных до хороших. В некоторых случаях (примеры 3 и 4) в качестве побочных продуктов образуются существенные

TTMSS, AIBN
бензол, кипяч.
или Me_6Sn_2,
бензол, hν

3-333 3-334 3-335 3-336 3-337 3-338 3-339

$\dot{C}(CN)Me_2$ AIBN

–CH(CN)Me_2

окисление

Схема 3.81. Домино-реакция присоединение 2-индолилацильного радикала/циклизация

Опыт	Алкен-акцептор	Продукт присоединения-циклизации	Выход, %	Продукт присоединения	Выход, %
1			45		0
2			53		0
3			71[а]		8
4			41		27
5			61[б]		0

[а] Смесь *цис/транс* стереоизомеров 4:3.
[б] Смесь *цис/транс* стереоизомеров 3:1.

Схема 3.82. Примеры домино-реакции присоединение 2-индолилацильного радикала/циклизация

количества нециклизованных продуктов присоединения. Интересно, что при применении метилакрилата происходит бис-присоединение, приводящее к циклогепта[*b*]индольным производным с выходом 61% (пример 5).

3.4. Радикально-перициклические домино-процессы

Один из очень редких примеров – комбинация радикальной и перициклической реакции, в данном случае [4+2]-циклоприсоединения по Дильсу–Альдеру, – отображен на схеме 3.83 [133]. Последовательность, разработанная Малакриа и сотр., основывается на предпосылке, что винильный радикал **3-341**, генерированный из субстрата **3-340** с использованием гидрида трибутилолова, существует в основном в виде «*Z*»-формы. Этот радикал восстанавливается атомом водорода, давая 1,3-диен **3-342**, который может подвергаться внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера через образова-

3-340 (*Z,E*:*E,E* = 6:4)

72% Bu_3SnH (D)

3-341
"*E*" ⇌ *Z*

"H•" / "D•"

3-342

[4+2]

3-343 (58%)

3-344

1,5-[H]-сдвиг

3-345

«H•» / «D•»

3-346 (14%)

3-343:**3-346** = 4:1

R = $(CH_2)_3CH{=}CH\text{-}CO_2Me$
E = CO_2Me

Схеме 3.83. Первый домино-процесс радикальная циклизация/внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера

ние *экзо*-переходного состояния (цепь расположена в стороне от диенового фрагмента).

Наряду с соединением **3-343** также был получен триен **3-346** (соотношение 4:1), вероятно, образующийся через интермедиаты **3-344** и **3-345**. Общий выход соединений **3-343** и **3-346** составил 72%.

Литература

1. A. J. McCarroll, J. C. Walton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3215–3229.
2. A. J. McCarroll, J. C. Walton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2224–2248.
3. (a) A. L. J. Beckwith, K. U. Ingold, in: *Rearrangements in Ground and Excited States, Vol. 1* (Ed.: P. de Mayo), Academic Press, New York, **1980**, pp. 161–310; (b) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
4. Y. Takemoto, T. Ohra, H. Koike, S.-i Furuse, C. Iwata, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4727–4729.
5. P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
6. (a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29–68; (b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338.
7. A. Schwartz, C. Seger, *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 855–858.
8. S. Gross, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2003**, 4305–4307.
9. P. A. Stadler, K. A. Giger, in: *Natural Products and Drug Development,* (Eds.: P. K. Larsen, S. B. Christensen, H. Kofod), Munksgaard, Copenhagen, **1984**, pp. 463.
10. 1. Ninomiya, T. Kiguchi, in: *The Alkaloids, Vol. 38,* (Ed.: A. Brossi), Academic Press, New York, p. 1.
11. Y. Ozlu, D. E. Cladingboel, P. J. Parsons, *Synlett* **1993**, 357–358.
12. E. Lee. H. Y. Song, J. W Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, J. M. Joo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384–385.
13. (a) M. Castillo, G. Morales, L. A. Loyola, I. Singh, C. Calvo, H. L. Holland, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2513–2514; (b) M. Castillo, G. Morales, L. A. Loyola, I. Singh, C. Calvo, H. L. Holland, D. B. MacLean, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2900–2908.
14. C.-K. Sha, F.-K. Lee, C.-J. Chang, *J. Am. Chem. Soc* **1999**, *121*, 9875–9876.
15. (a) W. A. Ayer, Nat. *Prod. Rep.* **1990**, *8*, 455–463; (b) W. A. Ayer, *The Alkaloids, Vol. 45,* Academic Press, New York, **1994**, pp. 233–266.
16. (a) T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Massefski, Jr., E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594–1598; (b) T.T. Dabrah, H. J. Harwood, Jr., L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1–7.
17. S. A. Biller, K. Neuenschwander, M. M. Ponpipom, C. D. Poulter, *Curr. Pharm. Design* **1996**, *2*, 1–40.
18. D. M. Leonard, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2971–2990.
19. K. C Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, H.-S. Choi, W. H. Yoon, Y. He, K. C. Fong, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1781– 1784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1669–1675.
20. J. T. Njardarson, I. M. McDonald, D. A. Spiegel, M. Inoue, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2435–2438.
21. J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *Chem. Commun.* **1968**, 23–24.
22. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3637– 3642.

23. (a) A. H. Osada, C.-B. Cui, R. Onose, F. Hanaoka, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 193–203; (b) S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147–2155.

24. D. Lizos, R. Tripoli, J. A. Murphy, *Chem. Commun.* **2001**, 2732–2733.

25. B. Patro, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3599–3601.

26. (a) S. Kim, G. H. Joe, J. Do, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5521–5522; (b) O. Callaghan, M. Kizil, J. A. Murphy, B. Patro, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7856–7862; (c) J. A. Murphy, M. Kizil, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1995**, 1409–1410.

27. S. Zhou, S. Bommezijn, J. A. Murphy, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 443–445.

28. M. Potmesil, H. Pinedo, *Camptothecins: New Anticancer Agents*, CRC Press, Boca Raton, Florida, **1995**.

29. W. R. Bowman, C F. Bridge, P. Brookes, M. O. Cloonan, D. C. Leach, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 58–68.

30. Y. Damayanthi, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205–252.

31. A. J. Reynolds, A. J. Scott, C. I. Turner, M. S. Sherburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12108–12109.

32. J. Cassayre, F. Gagosz, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783–1785.

33. S. Kim, I. S. Kee, S. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9882–9883.

34. H.-Y. Lee, D.-I. Kim, S. Kim, *Chem. Commun.* **1996**, 1539–1540.

35. H.-Y. Lee, S. Lee, D. Kim, B. K. Kim, J. S. Bahn, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7713–7716.

36. H.-Y. Lee, D. K. Moon, J. S. Bahn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1455–1458.

37. L. Porter, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 441–464.

38. J. Cassayre, S. Z. Zard, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 316–326.

39. D. Yang, M. Xu, M.-Y. Bian, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 111–114.

40. S. A. Hitchcock, S. J. Houldsworth, G. Pattenden, D. C. Pryde, N. M. Thomson, A. J. Blake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3181–3206.

41. H. Nagano, Y. Ohtani, E. Odake, J. Nakagawa, Y. Mori, T. Yajima, *J. Chem. Res. Synopses* **1999**, 338–339.

42. H. M. R. Hoffmann, U. Herden, M. Breithor, O. Rhode, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8383–8400.

43. T. J. Woltering, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7389–7402.

44. A. F. Krasso, M. Binder, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1352–1371.

45. G. R. Pettit, T. R. Kasturi, J. C. Knight, J. Occolowitz, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1404– 1410.

46. W. R. Bowman, D. N. Clark, R. J. Marmon, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1295--1310.

47. P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115.

48. D. P. Curran, in: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Ed.: B. M.Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 779.

49. C Wang, X. Gu, M. S. Yu, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8355–8370.

50. W.-W. Weng, T.-Y. Luh, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5574–5575.

51. (a) A. L. J. Beckwith, D. M. O'Shea, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4525–4528; (b) G. Stork, R. Mook, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4529–4532; (c) D. P. Curran, S. Sun, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 261–267; (d) B. P. Haney, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2007–2013; (e) O. Kitagawa, Y. Yamada, H. Fujiwara, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 922–927; (f) K. Takasu, J. Kuroyanagi, A. Katsumata, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6277–6280; (g) K. Takasu, S. Maiti, A. Katsumata, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2157–2160.

52. K. Takasu, H. Ohsato, J. Kuroyanagi, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6001–6007.

53. O. Kitagawa, Y. Yamada, A. Sugawara, T. Taguchi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1011–1013.

54. D. Yang, S. Gu, Y.-L. Yan, H.-W. Zhao, N.-Y. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3014–3017.

55. S. Yamago, M. Miyoshi, H. Miyazoe, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1407–1409.

56. (a) N. A. Porter, B. Lacher, V. H.-T. Chang, D. R. Magnin, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*,

8309–8310; (b) N.A. Porter, D. M. Scott, B. Lacher, B. Giese, H. G. Zeitz, H. J. Lindner, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8311–8312; (c) D. M. Scott, A.T. McPhail, N. A. Porter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1679–1682; (d) N. A. Porter, D. M. Scott, I. J. Rosenstein, B. Giese, A. Veit, H. G. Zeitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1791–1799.

57. E. Lacôte, B. Delouvrié, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2116–2118.

58. (a) G. Stork, P. M. Sher, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384–6385; (b) G. Stork, P. M. Sher, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 303–304.

59. M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472–9473. О других применениях см: (a) M. P. Sibi, H. Hasegawa, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3347–3349; (b) M. P. Sibi, H. Miyabe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3435– 3438; (c) M. P. Sibi, M. Aasmul, H. Hasegawa, T. Subramanian, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2883–2886.

60. H. Miyabe, K. Fujii, T. Goto, T. Naito, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071–4074.

61. (a) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103; (b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierobon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849– 12859; (c) A. Gansäuer, T. Lauterbach, H. Bluhm, M. Noltemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909–2910; (d) A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771– 2788; (e) A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Synthesis* **2001**, 2500–2520.

62. A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206– 3208.

63. A. Gansäuer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C Mück-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3687–3690.

64. J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5803–5806.

65. J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*,1778–1788.

66. D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4220–4222.

67. G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2935–2943.

68. E. J. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1627–1628.

69. R. A. Batey, J. D. Harling, W. B. Motherell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11421–11444.

70. J.-C. Gauffre, M. Grignon–Dubois, B. Rezzonico, J.-M. Léger, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4696–4701.

71. W. T. Borden, *Diradicals*, Wiley-Interscience, New York, **1982**.

72. (a) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8057–8059; (b) A. G. Myers, P. S. Dragovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9130–9132.

73. K. K. Wang, H.-R. Zhang, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1650–1656.

74. B. De Boeck, N. M. Harrington-Frost, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 340–347.

75. T. Taniguchi, K. Iwasaki, M. Uchiyama, O. Tamura, H. Ishibasi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4389–4390.

76. M. J. Robins, Z. Guo, M. C. Samano, S. F. Wnuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1425–1433.

77. (a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286; (b) D. P. Curran, *Synlett* **1991**, 63–72; (c) D. P. Curran, in: *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Ed.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, p. 779; (d) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206; (e) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289–306; (f) B. B. Snider, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–363.

78. (a) N. A. Porter, V. H. T. Chang, D. R. Magnin, B.T. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3554–3560; (b) S. Handa, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 843–845; (c) S.A. Hitchcock, S.J. Houldsworth, G. Pattenden, D. C. Pryde, N. M. Thomson, A. J. Blake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3181–3206; (d) U. Jahn, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8921–8924.

79. (a) I. Ryu, N. Sonoda, D. P. Curran, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177–194; (b) D. P. Curran, S. Sun, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 261–267.

80. B. P. Haney, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2007–2013.

81. K. Takasu, S. Maiti, A. Katsumata, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42,* 2157–2160.
82. D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113,* 2127–2132.
83. D. P. Curran, H. Liu, H. Josien, S.-B. Ko, *Tetrahedron* **1996**, *52,* 11385–11404.
84. I. Lenoir, M. L. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 641–643.
85. (a) D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114,* 5863–5864; (b) D. P. Curran, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **1993**, *40,* 1–6; (c) D. P. Curran, J. Sisko, P. E. Yeske, H. Liu, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65,*1153–1159; (d) D. P. Curran, S.-B. Ko, H. Josien, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *34,* 2683–2684.
86. H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67–83.
87. H. Josien, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, *53,* 8881–8886.
88. O. de Frutos, D. P. Curran, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 639–649.
89. A. E. Garbada, D. P. Curran, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 617–624.
90. L. Benati, R. Leardini, M. Minozzi, D. Nanni, P. Spagnolo, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65,* 8669–8674.
91. R. Leardini, D. Nanni, P. Pareschi, A. Tundo, G. Zanardi, *J Org. Chem.* **1997**, *62,* 8394–8399.
92. L. Chen, G. B. Gill, G. Pattenden, H. Simonian, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 31–43.
93. S. A. Hitchcock, S. J. Houldsworth, G. Pattenden, D. C. Pryde, N. M. Thomson, A. J. Blake, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3181–3206.
94. G. J. Hollingworth, G. Pattenden, D. J. Schulz. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48,* 381–399.
95. S. Handa, G. Pattenden, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4,* 196–215.
96. S. Handa, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 843–845.
97. (a) H. M. Boehm, S. Handa, G. Pattenden, L. Roberts, A. J. Blake, W.-S. Li, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3522– 3538; (b) S. Handa, P. S. Nair, G. Pattenden, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2629– 2643.
98. S. Handa, G. Pattenden, W.-S. Li, *Chem. Commun.* **1998**, 311–312.
99. J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *14,* 559– 590.
100. S. T. Hilton, T. C. T. Ho, G. Pljevaljcic, M. Schulte. K. Jones, *Chem. Commun.* **2001**, 209–210.
101. (a) M. Nakajima, K. Itoi, Y. Tamamatsu, T. Kinoshita, T. Okasaki, K. Kawakubo, M. Shindou, T. Honma, M. Tohjigamori, T. Haneishi, *J. Antibiot.* **1991**, *44,* 293–300; (b) H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, M. Nakajima, T. Haneishi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1637–1640; (c) H. Sano, S. Mio, M. Shindou, T. Honma, S. Sugai, *Tetrahedron* **1995**, *46,* 12563–12572 и ссылки из этой работы.
102. C. Chatgilialoglu, T. Gimisis, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2866–2876.
103. L. Fensterbank, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis* **1997**, 813–854.
104. C. Aïssa, B. Delouvrié, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72,* 1605–1613.
105. A.-L. Dhimane, C. Aïssa, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 3284–3287.
106. L. Fensterbank, E. Mainetti, P. Devin, M. Malacria, *Synlett* **2000**, 1342–1344.
107. J. R. Rodríguez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *Org. Lett.* **2001**, *3,* 1181–1183.
108. P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2091–2115.
109. D. L. J. Clive, W. Yang, A. C. MacDonald, Z. Wang, M. Cantin, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1966–1983.
110. M. Sannigrahi, D. L. Mayhew, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2776–2788.
111. (a) D. C. Nonhebel, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 347–359; (b) D. J. Pasto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 252–256.
112. D. De Smaele, P. Bogaert, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9797–9800.
113. F. C. Watson, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 10341–10345.
114. (a) R. J. Boffey, M. Santagostino, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *Chem. Commun.* **1998**,

1875–1876; (b) R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 487–496.

115. S. Bogen, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5037–5038.

116. K. A. Aslanov, Y. K. Kushmuradov, S. Sadykov, *Alkaloids* **1987**, *31*, 117–192.

117. L. Boiteau, J. Boivin, A. Liard, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1128–1131.

118. Обзоры см: (a) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3665–3710; (b) B. R. Venepalli, W. C. Agosta, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399–410.

119. (a) M. Trachsel, R. Keese, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 363–368; (b) A. P. Davis, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 243–253.

120. (a) R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259–271 и ссылки из этой статьи; (b) U. Maitra, B.G. Bag, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6114–6115 и ссылки из этой статьи.

121. D. Roy, D. M. Birney, *Synlett* **1994**, 798–800 и ссылки из этой статьи.

122. P. Mathivanan, U. Maitra, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 364–369 и ссылки из этой статьи.

123. R. Boyce, G. Li, H. P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7955–7956 и ссылки из этой статьи.

124. K. Kumar, Z. Lin, D. H. Waldeck, M. B. Zimmt, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 243–244.

125. P. A. Wender, T. M. Dore, M. A. deLong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7687–7690.

126. G. Pattenden, D. J. Schulz, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6787–6790.

127. (a) A. M. Szpilman, E. E. Korshin, H. Rozenberg, M. D. Bachi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3618–3632; (b) E. E. Korshin, R. Hoos, A. M. Szpilman, L. Konstantinovski, G. H. Posner, M. D. Bachi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2449–2469.

128. A. Demircan, P. J. Parsons, *Synlett* **1998**, 1215–1216.

129. (a) C. Shi, Q. Zhang, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 925–932; (b) M. Schmittel, J.-P. Steffen, B. Engels, C. Lennartz, M. Hanrath, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2371–2373.

130. H. Li, J. L. Petersen, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5512–5518.

131. H.-R. Zhang, K. K. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7996–7999.

132. M.-L. Bennasar, T. Roca, R. Griera, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7547–7551.

133. M. Journet, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6885–6886.

4 Перициклические домино-реакции

Комбинация перициклических превращений, таких как циклоприсоединение, сигматропные перегруппировки, электроциклические реакции и еновые реакции, друг с другом, а также с неперициклическими взаимодействиями очень быстро усложняет состав образующихся продуктов. Поскольку большинство перициклических реакций легко протекает в нейтральных условиях или в присутствии мягких кислот Льюиса, возможно образование разнообразных структур. Большинство опубликованных домино-реакций относится к сочетанию двух последовательных циклоприсоединений, главным образом типа [4+2]/[4+2], однако известны также и [2+2]-, [2+5]-, [4+3]- (Назаров), [5+2]- и [6+2]-циклоприсоединения. Хотя имеется много примеров сочетания гетеро-реакций Дильса–Альдера с 1,3-диполярным циклоприсоединением (см. раздел 4.1), домино-циклоприсоединения с участием только атомов углерода типа [4+2]/[3+2] неизвестны. Катализируемые [2+2+2]-циклоприсоединения будут рассмотрены в главе 6.

Дильсом и Альдером на примере реакции диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с избытком фурана описана комбинация двух успешных [4+2]-циклоприсоединений [1a]. Прекрасным более современным примером является синтез Принцбахом [2] пагодана (**4-5**), в котором межмолекулярная реакция Дильса–Альдера соединений **4-1** и **4-2** с образованием продукта **4-3** завершается внутримолекулярным циклоприсоединением. Полученный продукт **4-4** далее превращается в соединение **4-5** (схема 4.1).

Другим впечатляющим примером является синтез Хопфом [3] парациклофанов, описанный на примере взаимодействия 1,2,4,5-гексатетраена **4-6** и электронодефицитного алкина **4-7**, которое приводит к образованию через интермедиат **4-8** целевого продукта **4-9** (схема 4.2).

Прекрасная комбинация двух реакций Дильса–Альдера описана Винклером для построения скелета таксанов [4], однако, для каждого циклоприсоединения требуется своя кислота Льюиса. Таким образом, этот случай не соответствует точно определению домино-реакций.

Перициклические домино-реакции второй группы начинаются с сигматропной перегруппировки (чаще всего это перегруппировка Кляйзена или окси- и аза-перегруппировки Коупа); однако известны и некоторые процессы с 2,3-сигматропной перегруппировкой на второй стадии.

Схема 4.1. Синтез пагодана (**4-5**)

Схема 4.2. Синтез парациклофанов

Схема 4.3. Синтез (–)-прейссина (**4-14**)

Примером многокомпонентной [3+3]-сигматропной перегруппировки является синтез Оверманом [5] оптически чистого противогрибкового антибиотика (–)-прейссина из амина **4-10** и деканаля с образованием иминиевого иона **4-11** (схема 4.3). Последний в результате [3+3]-сигматропной перегруппировки превращается в соединение **4-12**, из которого по реакции Манниха получают продукт **4-13** и далее (–)-прейссин (**4-14**).

К настоящему времени известно небольшое число примеров домино-процессов, начинающихся с электроциклического превращения или еновой реакции.

4.1. Реакции Дильса–Альдера

Поскольку примеров домино-процессов, начинающихся с реакции Дильса–Альдера, очень много, мы разделили этот раздел главы согласно второй стадии процесса, которой может быть другая реакция Дильса–Альдера, 1,3-диполярное циклоприсоединение или сигматропная перегруппировка. Однако известно также несколько примеров, где эта последующая стадия является не перициклической, а альдольной реакцией; такие примеры будут рассмотрены под заголовком «Смешанные превращения» (раздел 4.1.4).

4.1.1. Комбинация двух реакций Дильса–Альдера

Дейли с сотр. [6] расширил исследования Принцбаха, использовав в качестве субстрата соединение **4-1**. При реакции последнего с дицианоацетиленом (**4-15**) указанные авторы получили в качестве главного продукта домино-аддукт **4-16**, а ожидаемое соединение **4-17** – в качестве побочного продукта (схема 4.4). В случае образования продукта **4-16** один из бутадиеновых фрагментов соединения **4-1** реагирует с внутренней стороны с диенофилом **4-14**, и далее происходит второе [4+2]-циклоприсоединение с участием образовавшегося дицианоэтиленового фрагмента. Формирование молекулы **4-17** начинается с присоединения того же диенофила **4-15** к бутадиеновому фрагменту соединения **4-1**, но с наружной стороны, и вновь образовавшийся диенофильный фрагмент присоединяется по второму остатку бутадиена. Такой тип реакции действительно предпочтителен в случае всех других использованных диенофилов благодаря их большим размерам по сравнению с **4-15**.

В той же работе [6] описано также взаимодействие дицианоацетилена (**4-15**) с тетраенами типа **4-18**, причем в случае самого соединения **4-18** с хорошим выходом получен исключительно продукт **4-19** (схема 4.4).

Сли и Ле Гофф [1c] продолжили изучение реакции диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (**4-20**) с избытком фурана (**4-21**), описанной ранее Дильсом и Альдером (схема 4.5) [1a]. При 100 °C были получены продукты **4-22** и **4-23** (вместо ожидавшихся соединений **4-24** и **4-25**),

Схема 4.4. Домино-реакции Дильса–Альдера соединений **4-1** и **4-18**

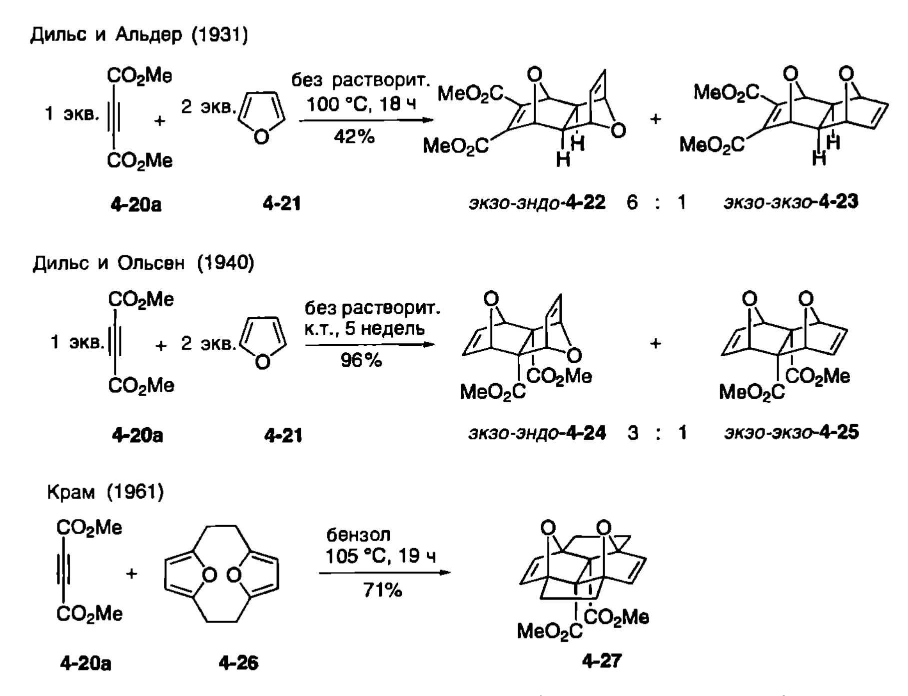


Схема 4.5. Реакции диэфира ацетилендикарбоновой кислоты и фурана

так как при повышенной температуре устанавливается равновесие и изомеризация первоначально образовавшихся соединений **4-24** и **4-25** приводит к смеси (6:1) *экзо-эндо-* и *экзо-экзо*-продуктов **4-22** и **4-23** соответственно. Дильсом и Ольсеном [1b] было показано, что при более низкой температуре в первоначально образовавшемся [4+2]-циклоаддукте двойная связь, замещенная двумя метоксикарбонильными группами, реагирует как диенофил,

Таблица 4.1. Реакция эфира ацетилендикарбоновой кислоты и бисфуранов

Опыт	Диенофил	Бисдиен		Продукт	Выход, %
	4-20a: R = Me **4-20b**: R = H	**4-28**		**4-29**	
1	**a**	**a**	X = CH_2	**aa**	74
2	**b**	**a**	X = CH_2	**ba**	71
3	**a**	**b**	X = O	**ab**	76
4	**a**	**c**	X = NPMP	**ac**	63
5	**a**	**d**	X = NBn	**ad**	72
6	**a**	**e**	X = NPNB	**ae**	65
7	**a**	**f**	X = S	**af**	71

и в течение пяти недель с выходом 96% образуется смесь (3:1) продуктов **4-24** и **4-25**. Для обозначения этих двух типов продуктов Пакетт с сотр. [7] использовали названия «домино» и «клещи». Группой Крама описан [8] один из первых примеров взаимодействия фуранофана **4-26** с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **4-20a**, приводящего к образованию продукта **4-27**.

Лаутенс с сотр. [9] применили этот подход для синтеза из субстратов **4-20** и **4-28** большого числа циклических систем типа **4-29** (табл. 4.1). Были использованы также несимметрично связанные бисфураны и производные ацетилендикарбоновой кислоты, что позволило построить три новых цикла, содержащих до шести стереогенных центров.

Важной задачей остается эффективный синтез стероидов. Шернбурн с сотр. [10a] разработали новую стратегию синтеза тетрациклических производных D-гомостероидов с использованием нового катализируемого кислотой Льюиса домино-процесса, включающего две внутримолекулярные реакции Дильса–Альдера. Этот подход может быть также использован для построения стероидного скелета. Так, нагревание энантиомерно чистого соединения **4-30**, полученного из D-галактозы, приводит с выходом 87% к смеси (57:43) тетрациклов **4-31** и **4-32** (схема 4.6) [10b].

Доминго с сотр. [11] внесли важный теоретический вклад в понимание домино-реакций. Интересным примером домино-реакции Дильса–Альдера является взаимодействие соединений **4-33** и **4-34**, при котором продукты **4-37** и **4-38** могут образоваться через промежуточные **4-35** и **4-36** соответственно (схема 4.7). Висник и Бэттист [12] показали, что при комнатной температуре образуется только циклоаддукт **4-37**, а при нагревании с количественным выходом получается соединение **4-38**. Это согласуется с расчетами, согласно которым TS5 имеет более высокую энергию, чем TS4 (74.5 и 55.3 кдж·моль$^{-1}$ соответственно); с другой стороны, циклоаддукт **4-38** более устойчив (–92.9 кДж·моль$^{-1}$), чем циклоаддукт **4-37** (–78.7 кДж·моль$^{-1}$), что объясняет образование

HO OH 17 HO OH OH

D-галактоза

7 стадий

MeO_2C 18 17 H

4-30

87% (57:43)

0.1 экв. BHT, PhCl, Ar

132 °C, 45 мин

H 18 17 H 13 H 9 10 5 H H CO_2Me

4-31

\+

H H H H CO_2Me

4-32

Схема 4.6. Синтез аналогов стероидов

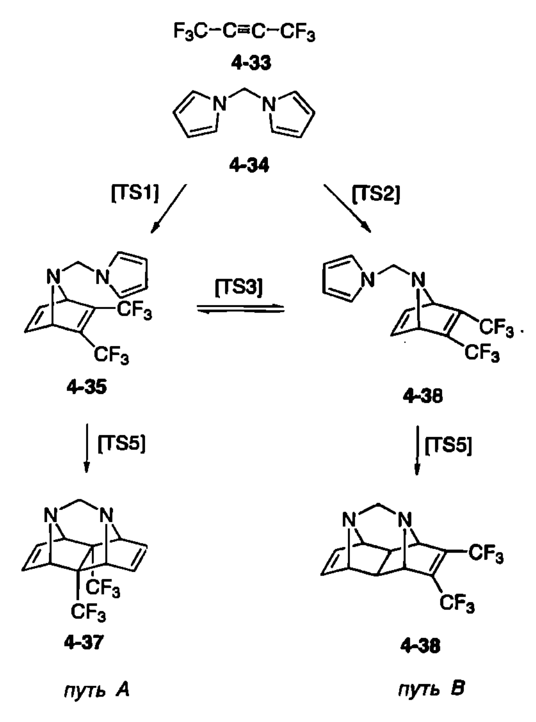


Схема 4.7. Теоретические исследования реакций соединений **4-33** и **4-34**

соединения **4-38** при термодинамическом контроле. Расчеты были также произведены для бисфурановой системы **4-28a** [13].

4.1.2. Комбинация реакции Дильса–Альдера с сигматропной перегруппировкой

Сочетание реакции Дильса–Альдера с сигматропной перегруппировкой активно использовалось в отличие от комбинации реакция Дильса–Альдера/1,3-диполярное циклоприсоединение, примеры которой отсутствуют.

Группой Серрано описаны асимметрические домино-процессы реакция Дильса–Альдера/перегруппировка Коупа с использованием нитроциклогексадиенов типа **4-39**, содержащих остаток сахара, и циклопентадиена (**4-40**) (схема 4.8) [14]. Эти авторы после нагревания указанных реагентов получили в качестве более или менее единственного продукта соединение **4-43**. В очень небольших количествах удалось выделить и предполагаемые циклоаддукты **4-41**, **4-42**, а также показать, что только *эндо*-аддукт **4-42** подвергается перегруппировке Коупа с образованием продукта **4-43**.

Найер с сотр. [15] использовали домино-процесс, включающий реакции Дильса–Альдера и Айрленда–Кляйзена, для синтеза рацемических ювабиона и эпиювабиона. Поскольку ни реакция Дильса–Альдера ацеталя **4-44** и метилакрилата, ни последующая сигматропная перегруппировка, по видимому, не являются стереоселективными, указанные авторы получили производное циклогексена **4-45** в виде смеси трех диастереометров (схема 4.9).

Каррено, Руано и сотр. [16] нашли очень удобную комбинацию реакции Дильса–Альдера и 2,3-сигматропной перегруппировки сульфоксида,

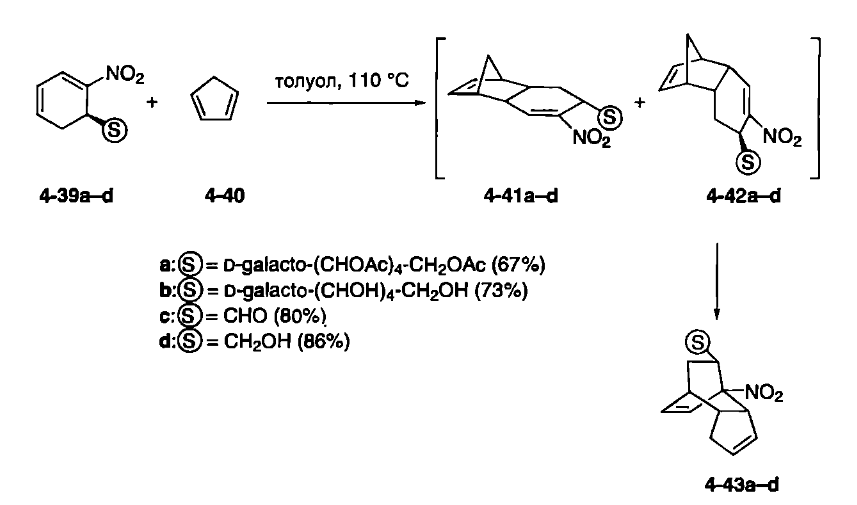


Схема 4.8. Реакция нитроциклогексадиенов с циклопентадиеном

1) 140 °C, 4 ч
2) H_2SiF_6, $(CH_2OMe)_2$, 1 ч
60%

4-44

(*dr* 47:29:24)
рац-4-45

несколько стадий

рацемический ювабион (4-46)

Схема 4.9. Синтез рацемического ювабиона (**4-46**)

позволившую синтезировать энатиомерно обогащенные или даже энатиомерно чистые продукты. Этот подход был использован для получения многих разных по строению соединений. В более раннем сообщении эти авторы описали синтез мостиковых лактонов **4-49a** и **4-49b** из хирального бутадиена **4-47** и малеинового ангидрида (**4-2**) (схема 4.10). Интересно, что высокое давление ускоряет образование циклоаддукта **4-48**, а не перегруппировку остатка сульфоксида в нем.

Те же авторы использовали данный подход для синтеза природного (+)-ройлеанона (**4-54**) из семейства абиетановых дитерпеноидов [17].

4-47 4-2 4-48 4-49a 4-49b

Опыт	Р-ритель	**4-2**, экв.	T	t, сут	Давление	**4-48/4-49a/4-49b**	Выход, %[a]	**4-49b**, ee, %
1	MeCH	3.0	70 °C	2	–	0:70:30	60	50
2	CH_2Cl_2	1.2	к.т.	1	13 кбар	70:30:0	90	82

[a] Рассчитано по содержанию в реакционной смеси без обработки.

Схема 4.10. Реакция хиральных бутадиенов и малеинового ангидрида

Схема 4.11. Синтез (+)-ройлеанона (**4-54**)

Окислением энантиомерно чистого сульфоксида **4-50** с помощью DDQ был получен 1,4-бензохинон **4-51**, который без очистки вводили в реакцию с диеном **4-52** в CH_2Cl_2 под высоким давлением и получили трициклическое соединение **4-53** (*ee* 97%, выход на исходный **4-50** 60%) (схема 4.11). Гидрированием несопряженной двойной связи в последнем был получен целевой продукт **4-54** с выходом 35% после его выделения кристаллизацией из смеси с нежелательным *цис*-изомером.

Тот же синтез может начинаться с гетеро-реакции Дильса–Альдера [18].

Недавно Каррено и Урбано с сотр. удалось синтезировать энантиомерно чистые [7]гелиценовые бензохиноны **4-58** и **4-59** (*ee* 96%) взаимодействием сульфоксида (*S*)-**4-55** с диеном **4-56** в дихлорметане при –20 °C (схема 4.12) [19]. Этот шестистадийный домино-процесс включает двойную реакцию Дильса–Альдера, элиминирование сульфоксида и ароматизацию циклов B и F интермедиата **4-57** с образованием соединения **4-58**, которое может быть окислено до полностью ароматизированного продукта **4-59**.

4.1.3. Комбинация реакции Дильса–Альдера и ретро-реакции Дильса–Альдера

Реакции Дильса–Альдера могут также сочетаться с ретро-реакциями Дильса–Альдера, и при этом возникают интересные последовательности. Наглядным примером является реакция соединения **4-60** с образованием через невыделяемый интермедиат **4-61** продукта **4-62**, которую осуществили

(*S*)-4-55 (4 экв.) + 4-56 → (CH_2Cl_2, –20 °C) → [4-57] → (47%, шестистадийный one-pot-домино-процесс) → (*M*)-4-58 (*ee* 96%) → (DDQ, толуол, Δ, 83%) → (*M*)-4-59 (*ee* 96%)

Схема 4.12. Асимметрический синтез [7]гелиценовых бензохинонов

Якоби с сотр. для синтеза паникулида А (**4-63**) (схема 4.13). В приведенной схеме следует отметить выделение ацетонитрила из первоначально образующегося аддукта **4-61** [20].

Описанный Винтерфельдтом с сотр. синтез анса-соединений из стероидов [21], в котором стероидный каркас полностью демонтируется, является привлекательным примером процесса, включающего реакцию и ретро-реакцию Дильса–Альдера. Так, реакция эргостерилацетата **4-64** с пропаргиловым альдегидом в кипящем толуоле приводит непосредственно к анса-соединению **4-66**. С другой стороны, в случае применения кислоты Льюиса при комнатной температуре может быть выделен первично образующийся циклоаддукт **4-65** (схема 4.14).

В связи с разработкой подходов к синтезу новых противоопухолевых реагентов Данишевский с сотр. недавно опубликовали другой интересный пример рассматриваемого процесса [22]. Внимание этих авторов привлек 14-членный резорциниловый макролид радицикол (**4-67**), ингибирующий белок Hsp90 («молекулярный шаперон») [23, 24]. Однако для удаления фрагмента эпоксида в соединении **4-67**, который может быть местом нераспознаваемой клеточной токсичности, они с выходом 75% синтезировали циклопропановый аналог **4-70** нагреванием смеси соединений **4-68** и **4-69** (при этом происходит выделение изобутилена) (схема 4.15).

Схема 4.13. Синтез паникулида А (4-63)

Схема 4.14. Синтез макроциклов из стероидов

4.1.4. Комбинации реакции Дильса–Альдера с другими превращениями

Под приведенным заголовком собраны все примеры, не относящиеся к предыдущим разделам. Поистине удивительно, какие возможны комбинации. В качестве второй стадии после реакции Дильса–Альдера использовались следующие превращения: [2+2]-циклоприсоединения, альдольные реакции, аллилирование альдегидов, перегруппировка Шмидта, циклизация Мориты–Бейлиса–Хиллмана, ретро-реакция Принса, ароматизации и трансформации металлоорганических соединений.

радицикол (4-67)

4-68 + 4-69 → 4-70 (140 °C, без растворителя; 75%)

Схема 4.15. Синтез аналога радицикола

4-71 + 4 экв. CO_2Me (EtAlCl$_2$, –40 °C → к.т.; 92%) → 4-72 → (несколько стадий) → (±)-паесслерин (4-73) (41%)

Схема 4.16. Синтез (±)-паесслерина (4-73)

Такасу и Ихара с сотр. осуществили эффективный синтез (±)-паесслерина А (**4-73**), использовав комбинацию [4+2]- и [2+2]-циклоприсоединений (схема 4.16) [25]. Взаимодействием соединения **4-71** с метиловым эфиром пропаргиловой кислоты в присутствии кислоты Льюиса $EtAlCl_2$ с выходом 92% был получен продукт **4-72**, превращенный далее в шесть стадий в целевое природное соединение **4-73**: восстановлением одной из сложноэфирных групп в метильную, гидрированием одной двойной связи, удалением второй сложноэфирной группы и обменом группы TIPS на Ac.

Делонгшам с сотр. [26] использовали комбинацию трансаннулярного присоединения по Дильсу–Альдеру и внутримолекулярной альдольной

Схема 4.17. Синтез аналога афидиколина

реакции для синтеза неприродного энантиомера производного (+)-афидиколина (**4-74**) – дитерпеноидного тетраола, выделенного из грибов *Cephalosporium aphidicolia*. Это соединение является ингибитором ДНК-полимеразы, а также действует против вируса простого герпеса типа 1. Кроме того, оно снижает эукариотическую пролиферацию клеток, что вызывает к нему интерес как к потенциальному противоопухолевому средству.

Скелет γ-эпиафидиколина (см., например, соединение **4-75**) был построен на основе содержащего электронодефицитный диенофил и фрагмент бутадиена макроциклического предшественника **4-76**, который подвергался трансаннулярной реакции Дильса–Альдера, превращаясь через переходное состояние **4-77** в продукт **4-78** (схема 4.17). Благодаря близости в последнем формильной и метиленовой групп происходит внутримолекулярная альдольная реакция, и с выходом 81% в качестве единственного диастереомера образуется соединение **4-79**. Весь домино-процесс высокодиастереоселективен и контролируется двумя стереогенными центрами в субстрате **4-76**. Кроме соединения **4-79** с выходом 8% выделен также промежуточный циклоаддукт. В процессе образуются три новых цикла и шесть новых стереогенных центров. Дальнейшие превращения продукта **4-79** приводят к соединению **4-75**.

1 экв. + 3 экв. + 8 экв. CO_2Me → 80 °C, 16 ч

4-80a: R = H
4-80b: R = CH_2OBn

4-81

4-82a: R = H (50%)
4-82b: R = CH_2OBn (33%)

клеродин (**4-83**)

Схема 4.18. Подход к синтезу клеродина комбинацией реакции Дильса–Альдера и аллилирования

В 1987 г. Волтье с сотр. [27] разработали [4+2]-циклоприсоединение с участием бора-1,3-диена для получения аллилборана, который реагирует далее с альдегидом с образованием высокофункционализированного спирта. Недавно группы Лалемана и Холла использовали этот подход для синтеза природного антифиданта клеродина (**4-83**). Лалеман с сотр. взаимодействием соединений **4-80**, **4-81** и метилакрилата (трехкомпонентная домино-реакция) получили продукт **4-82** (схема 4.18) [28].

Холл взаимодействием соединений **4-84**, **4-85** и **4-87** с высоким выходом и селективностью синтезировал конденсированный циклогексен **4-89** через интермедиат **4-86** и переходное состояние **4-88** (схема 4.19) [29].

Частично гидрированные индолы – широко используемые гетероциклы. Они могут быть легко получены по предложенной Обэ с сотр. схеме домино-процесса, включающего реакции Дильса–Альдера и Шмидта [30]. Примером является взаимодействие енона **4-90** с бутадиеном **4-91** в присутствии кислоты Льюиса $MeAlCl_2$, приводящее через промежуточное соединение **4-92** к трициклическому продукту **4-93** (выход свыше 80%) (схема 4.20). Подобный подход был использован также для синтеза пирролоизохинолонов, азепиноиндолонов и пергидроиндолов.

Руш с сотр. разработали для синтеза спинозинов (**4-94**) новый one-pot-процесс, включающий внутримолекулярную циклизацию Дильса–Альдера и винилогичную межмолекулярную циклизацию Мориты–Бейлиса–Хиллмана [31]. (Спинозины – природные поликетиды, обладающие исключительно высокой инсектицидной активностью.) Так, в результате

4-84 4-85 4-86 R^2CHO 4-87 4-88

4-89: $R^1 = C_6H_5$, R^2 = 4-Br-C_6H_4 (выход 93%)

8 примеров: выход 67–93%

Схема 4.19. Синтез конденсированных циклогексенов 4-89

4-90 4-91, $MeAlCl_2$ 4-92

4-93a: R^1 = H, R^2 = Me (84%)
4-93b: R^1 = R^2 = Me (85%)

Схема 4.20. Синтез производных индола

выдерживания соединения **4-95** при 40 °C в течение 67 ч и последующего добавления PMe_3 для инициирования реакции Мориты–Бейлиса–Хиллмана была получена смесь (96:4) продуктов **4-96** и **4-97**, содержащих центральное ядро спинозинов **4-94** (схема 4.21).

Группа Падвы не только разработала высокоэффективные многокомпонентные реакции с использованием катализа переходными металлами, но она хорошо известна также уникальной комбинацией циклоприсоединения и циклизации N-ацилиминиевого иона. Примером этой стратегии, очень удобной для синтеза гетероциклов и алкалоидов, является реакция соединения **4-98**, приводящая через интермедиаты **4-99** и **4-100** к продукту **4-101** (схема 4.22). Более того, последний превращается в алкалоид (+)-γ-ликоран **4-102** [32].

(–)-спинозин A (**4-94a**: R = H)
(–)-спинозин D (**4-94b**: R = CH_3)

RhamO, TBSO, Br, CO_2Me, CO_2Me
4-95

t-AmOH
40 °C, 67 ч
далее PMe_3
23 °C, 9 ч
69%

4-96 + **4-97**

4-96:**4-97** = 96:4

Схема 4.21. Синтез спинозинов

4-98 → бензол, 150 °C, 12 ч, запаянная трубка → [**4-99** → **4-100**] → 87% → **4-101** → несколько стадий → (+)-γ-ликоран (**4-102**)

Схема 4.22. Синтез (+)-γ-ликорана (**4-102**)

Последовательность даже может быть продолжена включением реакции Пуммерера. Так, обработка соединения **4-103** трифторуксусным ангидридом (TFAA) приводит к фурану **4-104**, превращающемуся в результате

Схема 4.23. Синтез эритриновых алкалоидов

циклоприсоединения в продукт **4-105**, из которого при последующем добавлении кислоты Льюиса ($BF_3 \cdot Et_2O$) строится эритриновый скелет **4-109** (схема 4.23) [33]. Можно предположить, что процесс протекает через интермедиаты **4-106**, **4-107** и **4-108**. Те же авторы ранее использовали эту процедуру для синтеза индольных аспидоспермовых алкалоидов [34].

Комбинация [4+2]-циклоприсоединения электронодефицитного 1,3-диена и енамина с последующим элиминированием была описана группой Бодуэлла [35].

Схема 4.24. Комбинация циклоприсоединения с элиминированием

Схема 4.25. Комбинация реакции Дильса–Альдера с циклопентаннелированием карбеном

Взаимодействие соединения **4-110** с енаминами **4-111** при комнатной температуре приводит через промежуточные **4-112** и **4-113** к 2-гидроксибензофенонам **4-114** обычно с хорошими выходами, особенно в случае циклических 5–7-членных енаминов (схема 4.24); скорость реакции с 8-членными енаминами заметно ниже.

В качестве последнего примера в этой подгруппе рассмотрена комбинация реакции Дильса–Альдера и циклопентаннелирования по Фишеру. Так, Барлуэнга с сотр. использовали [4+2]-циклоприсоединение 2-амино-1,3-бутадиенов **4-115** с алкокси(арилалкинил)карбеновым комплексом Фишера **4-116**, которое сопровождалось реакцией циклопентаннелирования в ароматическом кольце указанного комплекса с образованием продукта **4-117** (схема 4.25) [36]. Расширением такого домино-процесса

Таблица 4.2. Результаты домино-реакции соединений **4-118** и **4-119**

	Субстраты **4-118** и **4-119**					Продукт **4-120**
Опыт	R^1	R^2	R^3	M	Время реакции	Выход, %
1	H	H	Ph	W	20 мин	95
2	H	H	Ph	Cr	30 мин	95
3	CH_2OMe	H	Ph	W	25 мин	–
4	H	$CH_2(CH_2)_2CH_2$		Cr	2 сут	86
5	CH_2OMe	$CH_2(CH_2)_2CH_2$		Cr	6 сут	85

является реакция соединения **4-118** с 2 экв. алкинилкарбена **4-119**, содержащего дополнительную двойную связь C=C (табл. 4.2) [37]. Конечный продукт **4-120**, синтезированный с высоким выходом, образуется путем второго [4+2]-циклоприсоединения первоначально полученного циклопентаннелированного интермедиата.

Совсем недавно группой Баррио опубликованы результаты домино-процесса, включающего реакции Дильса–Альдера, Принса и пинаколиновую перегруппировку [38]. Этот новый метод очень надежен и эффективен для синтеза высокофункционализированных бицикло[*m.n.l*]-алканонов. Кроме того, Обэ с сотр. [39] при разработке общего синтеза алкалоида стенина (из семейства *Stemona*) использовали комбинацию реакций Дильса –Альдера и Шмидта [40].

4.1.5. Гетерореакции Дильса–Альдера

Гетерореакции Дильса–Альдера [41] могут использоваться в качестве первой стадии во многих комбинациях с другими превращениями, как и аналогичные им реакции с участием только атомов углерода. В отличие от последних, для гетерореакций известен ряд примеров, когда они сопровождаются 1,3-диполярным циклоприсоединением. Этот тип доминопроцесса был изучен главным образом Денмарком с сотр., которые применили его для синтеза сложных природных продуктов. Поскольку Денмарк подробно описал результаты своих исследований [42], далее будут рассмотрены немногочисленные новые примеры указанной комбинации. Так, авторы работы [40] для синтеза (+)-1-эпиавстралина (**4-127**) использовали комбинацию [4+2]-внутри- и [3+2]-межмолекулярных реакций. На первой стадии нитроалкен **4-121** вступает в реакцию циклоприсоединения с простым эфиром **4-122**, и при этом образуется нитрон, который захватывается фрагментом винилсилана с образованием продукта **4-123** в виде единственного диастереомера (схема 4.26). В этом процессе уже определяются четыре из пяти стереогенных центра целевого соединения **4-127**. Пятый стереогенный центр формируется при диастереоселективном дигидроксилировании соединения **4-123**, приводящем

2.0 экв. 4-122

2.0 экв. MAPh, толуол, –75 °C → к.т.

49%

4-121

4-123

R =

90% $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ $K_3Fe(CN)_6$ DHQD-PHN

4-125

несколько стадий

(R)4-124/(S)4-124 (1:2.6)

90% H_2O_2 / $KHCO_3$ THF / H_2O 55 °C, 46 ч

4-126

несколько стадий

(+)-1-эпиавстралина (4-127)

Схема 4.26. Синтез (+)-1-эпиавстралина (**4-127**)

1.2 экв. $SnCl_4$ CH_2Cl_2 –76 °C, 1 ч обработка водой

5.0 экв. $NaHCO_3$ толуол, 1 ч., к.т. 67%

4-128 4-129 4-130

1.1 экв. $SnCl_4$ CH_2Cl_2 –78 °C обработка водой

5.0 экв. $NaHCO_3$ толуол 2 ч, 100 °C 79%

4-131 4-132 4-133

Схема 4.27. Внутримолекулярный домино-процесс, включающий гетеро-реакцию Дильса–Альдера и [3+2]-циклоприсоединение

Опыт	Электроно-акцепторная группа	Выход, %[а]	
		4-137	4-138
1	COMe	70	0[б]
2	CO_2Me	75	4
3	CN	60	10
4	CO_2Me	50	0[б]

[а] Выходы продуктов после кристаллизации.
[б] Продукты не выделены.

Схема 4.28. Реакция соединения **4-134** с этилвиниловым эфиром и электронодефицитными алкенами

к продукту **4-124**, который далее через промежуточные **4-125** и **4-126** превращается в (+)-1-эпиавстралин (**4-127**).

Примерами комбинации [4+2]- и [3+2]-внутримолекулярных циклоприсоединений являются катализируемые $SnCl_4$ превращения соединений **4-128** и **4-131** с образованием через нитронаты **4-129** и **4-132** продуктов **4-130** и **4-133** соответственно (схема 4.27) [44].

Этот подход позволяет превращать линейные полиены в функционализированные полициклические системы, имеющие до шести стереогенных центров. Другим примером использования рассмотренного метода является синтез азапропелланов [45].

Иная комбинация гетерореакции Дильса–Альдера и [3+2]-циклоприсоединения нитроалкена описана Авалосом с сотр. [46]. Использовав полученный из сахара хиральный субстрат **4-134**, они осуществили домино-процесс как трехкомпонентное превращение с участием электронообогащенного диенофила и электрононедостаточного 1,3-диполярофила. Так, взаимодействие соединений **4-134**, **4-135** и этилвинилового эфира привело через первоначально образующийся [4+2]-циклоаддукт **4-136** к продуктам **4-137** (в качестве основного диастереомера) и **4-138** (схема 4.28).

Для осуществления эффективного синтеза индольного алкалоида виндолина группа Боджера разработала простой подход к построению его

основного скелета, использовав домино-процесс, включающий [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединения [47]. Из 1,3,4-оксадиазолов **4-139** с высокими выходами и стереоселективностью были получены продукты **4-140** через промежуточные **4-141** и **4-142** (схема 4.29).

Как и в случае реакции Дильса–Альдера по атомам углерода, аналогичная гетеро-реакция также может сопровождаться ретро-гетеро-реакцией. Этот давно известный процесс особенно удобен при синтезе гетероциклических соединений. Санчес с сотр. осуществили синтез 2-аминопиридинов [48] и 2-гликозиламинопиридинов [49] с помощью гетеро-реакции Дильса–Альдера пиримидинов **4-143** с диметиловым эфиром ацетиленкарбоновой кислоты, которая сопровождалась экструзией метилизоцианата и образованием целевых соединений (схема 4.30). Этот подход представляет новый метод синтеза нуклеозидных аналогов 2-аминопиридина. Помимо пиридинов **4-144**

Опыт	4-139	R	Выход 4-140, %
1	a	R = H	87
2	b	R_E = Me	65
3	c	R_E = CH_2OTBS	86
4	d	R_E = Ph	61
5	e	R_E = OBn	88
6	f	R_Z = OBn	41
7	g	R_E = CO_2Me	71
8	h	R_Z = CO_2Me	62

Схема 4.29. Синтез аналогов индольного алкалоида виндолина

MeCN, кипяч.

4-143 + **4-7** → **4-144** + $H_3CN{=}C{=}O$

4-144: α = 63%, β = 78%

Схема 4.30. Синтез нуклеозидных аналогов пиримидина

образуется небольшое количество производных пиримидина (в результате присоединения по Михаэлю).

На основе 4,5-дицианопиридазина **4-145** и несопряженных диенов, таких как циклооктадиен **4-146** или соединения **4-148**, **4-150**, был осуществлен синтез каркасных карбо- и гетеросистем **4-147**, **4-149** и **4-151** соответственно (схема 4.31) [50]. Аналогично использовались дигидрофураны, дигидропираны, пирролины и енольные эфиры [51].

(1) **4-145** + **4-146** → ($CHCl_3$, 110 °C, $-N_2$) **4-147**: 98%

(2) **4-145** + **4-148** → ($CHCl_3$, 110 °C, $-N_2$)
4-149a: n = 0, 71%
4-149b: n = 1, 96%
4-149c: n = 2, 97%

(3) **4-145** + **4-150** → ($CHCl_3$, 110 °C, $-N_2$)
4-150a: X = NAc
4-150b: X = O
4-150c: X = S
4-151a: X = NAc, 86%
4-151b: X = O, 98%
4-151c: X = S, 97%

E = CO_2Me

Схема 4.31. Синтез каркасных карбо- и гетеросистем

Схема 4.32. Комбинация гетеро-реакции Дильса–Альдера с аллилированием

Схема 4.33. Синтез дигидропиранов **4-157**

Группа Холла разработала новую трехкомпонентную домино-реакцию 1-аза-4-бороно-1,3-бутадиена **4-152**, диенофила и альдегида, приводящую к производным α-гидроксиметилпиперидина [52]. На первой стадии происходит реакция Дильса–Альдера, сопровождающаяся аллилборированием. Например, взаимодействие соединения **4-152** с малеинимидом **4-153** в присутствии бензальдегида (соотношение реагентов 1:2:1) приводит с выходом свыше 80% к продукту **4-154** (схема 4.32).

Группа Карро [53] использовала в качестве гетеродиенов 1-окса-1,3-бутадиены с фрагментом эфира бороновой кислоты [54], енольные эфиры и насыщенные или ароматические альдегиды. Так, реакция соединения **4-155** и этилвинилового эфира проводилась в течение 24 ч в присутствии каталитических количеств кислоты Льюиса Yb(fod) (схема 4.33). Реакционная смесь обрабатывалась избытком альдегида **4-156**, в результате чего образовывался целевой дигидропиран **4-157**. Хотя это не домино-реакция, но, безусловно, пример простой и удобной one-pot-методики.

Василикогианакис с сотр. описали простой процесс последовательного биомиметического синтеза лицеавертициллола В (**4-159**), который включает присоединение соединения **4-158** и синглетного кислорода с образованием продукта **4-160** и последующим раскрытием цикла, приводящим к гидропероксиду **4-161** (схема 4.34) [55]. При восстановлении последнего

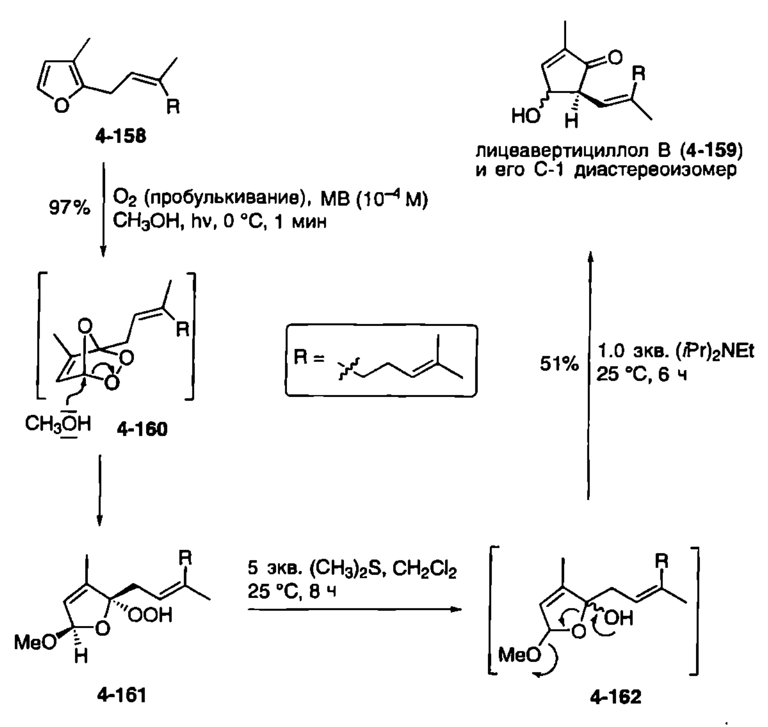


Схема 4.34. Инициируемое синглетным кислородом превращение фурана **4-158** в лицеавертициллол B (**4-159**)

образуется полуацеталь **4-162**, который в результате альдольной реакции превращается в целевой продукт **4-159**.

4.2. 1,3-Диполярные циклоприсоединения

Для начала домино-процесса помимо реакции Дильса–Альдера может также использоваться 1,3-диполярное циклоприсоединение. В некоторых случаях оно может сопровождаться вторым 1,3-диполярным циклоприсоединением, перегруппировкой, расщеплением образовавшегося гетероцикла или элиминированием.

Группа Джоми разработала домино-процесс для синтеза трициклических спиронитрозоацеталей с использованием α,β-ненасыщенных нитросоединений **4-163** и этилвинилового эфира, из которых образуется нитрон **4-164**, участвующий во втором 1,3-диполярном присоединении с енольным эфиром (схема 4.35) [56]. Образующиеся диастереомерные циклоаддукты **4-165** и **4-166** могут быть выделены с высокими выходами. Однако при R=H происходит элиминирование и с выходом 56% получается ацеталь **4-167**.

Схема 4.35. Синтез трициклических спиросоединений с помощью домино-1,3-диполярного циклоприсоединения

Схема 4.36. Реакция соединения **4-168** с аллилсиланом **4-170**

Кнёлькер с сотр. также использовали домино-1,3-циклоприсоединение для построения мостикового тетрациклического соединения, исходя из циклопентанона **4-168**, содержащего в α-положениях две экзоциклические двойные связи (схема 4.36) [57]. Так, реакция соединения **4-168** с избытком аллилсилана **4-169** в присутствии кислоты Льюиса $TiCl_4$ приводит к спиросоединению **4-170**, имеющему *син*-структуру. В результате

Схема 4.37. Синтез β-лактамов

последующей перегруппировки Вагнера–Меервейна образуется третичный карбокатион **4-171**, реагирующий как нуклеофил в процессе электрофильного ароматического замещения. Последней стадией процесса является элиминирование третичного спирта при гидролитической обработке, что приводит к образованию с выходом 47% продукта **4-172**.

К другому домино-процессу, который инициируется 1,3-диполярным циклоприсоединением и позволяет синтезировать β-лактамы или тиираны, недавно вновь обратилась группа Бабиано [58]. Для получения β-лактамов **4-176** 1,3-оксазолий-5-олат (мюнхнон) **4-173** обрабатывают имином, и образующийся при этом циклоаддукт **4-174** претерпевает две перегруппировки с предполагаемым интермедиатом **4-175** (схема 4.37) [59].

Фу с сотр. описали методику высокостереоселективного синтеза β-лактамов (*ee* до 93%) сочетанием алкинов с нитронами, катализируемым фосфаферроценоксазолиновым комплексом меди [60]. Эта реакция, позволяющая сохранить многие функциональные группы, может быть внутримолекулярной, но даже интереснее, когда она является межмолекулярной. Реакция с участием гетероциклического нитрона **4-177** – пример процесса, который после циклизации в присутствии хирального лиганда дополнительно включает α-алкилирование. Указанный субстрат в присутствии аллилиодида (**4-178**) и хирального лиганда **4-179** образует с выходом 70% β-лактон **4-180** (*ee* 90%) (схема 4.38). Первый пример превращения этого типа с использованием стехиометрических количеств ацетилида меди и нитрона был описан Кинугасой [61].

Группа Пагенкопфа разработала новый домино-процесс для синтеза пирролов, позволяющий контролировать введение заместителей в три положения и, по-видимому, очень удобный для комбинаторной химии [62]. Этот процесс включает 1,3-диполярное циклоприсоединение промежуточного 1,3-диполя (образующегося из производного циклопропана **4-181**) с нитрилом, которое приводит к продукту **4-182**, и последующие дегидрирование и изомеризацию последнего (схема 4.39). Выходы продуктов **4-183** составляют 25–90%. Методика хорошо подходит и для конденсированных циклопропанов.

5.5 мол.% **4-179**

5 мол.% CuBr, 2.0 экв. $Ph(Me_3SiO)C{=}CH_2$
1.0 экв. KOAc, MeCN, к.т.
70% (*ee* 90%)

3 экв.

4-177 **4-176** **4-180**

Ar = *п*-карбоэтоксифенил

Схема 4.38. Энантиоселективное образование β-лактамов из нитронов и алкинов

10.0 экв. $R^1{-}C{\equiv}N$
1.0 экв. Me_3SiOTf
$MeNO_2$, –35 °C

4-161 **4-182** **4-183**

примеры: **4-183a**: R^1 = Me, R^2 = R^3 = H (80%)
4-183b: R^1 = CH=CH$_2$Ph, R^2 = R^3 = H (39%)

Схема 4.39. Синтез пирролов

4-164
+
4-185

бензол, кипяч.
14-22 ч

4-186a: R = H (35%)
4-166b: R = Me (55%)
4-166c: R = Et (60%)

4-187 (минорный)

Схема 4.40. Синтез бензо[*b*]индолизинов

Описанная Ишаром с сотр. реакция нитрона **4-184** с алленовыми эфирами **4-185** приводит к бензо[*b*]индолизинам **4-186** с примесью небольших количеств (<5%) эфиров **4-187** (схема 4.40) [63]. Процесс

начинается с 1,3-диполярного циклоприсоединения, за которым следуют 4 стадии, включая [4+2]-циклоприсоединение промежуточного 1-аза-1,3-бутадиена.

4.3. Другие [*n*+*m*]-циклоприсоединения

В настоящем разделе рассмотрены домино-процессы, которые начинаются с циклоприсоединения, не относящегося к типам [4+2] и [3+2]. Они весьма разнообразны, и далее последовательно описаны домино-реакции, стартующие с хорошо известного [2+2]-, более редкого [4+3]- и экзотического [5+2]-циклоприсоединения.

Одним из лучших методов синтеза производных циклопентенона является методика Посона–Кханда. Однако недавно группа Синдо разработала домино-процесс, включающий [2+2]-циклоприсоединение кетона с инолятом и последующую конденсацию по Дикману с образованием β-лактона **4-190**, который в результате кипячения в толуоле в присутствии силикагеля декарбоксилируется, превращаясь в циклопентенон [64a]. Так, взаимодействие соединений **4-188** и **4-189** приводит к продукту **4-190**, который при нагревании дает линейный кукумин **4-191** (схема 4.41). Этот природный продукт был выделен из культуры мицелия гриба *Macrocystidia cucumis* [65, 66]. Описанная методика домино-процесса была также использована для синтеза дигидрожасмона и α-купаренона. Возможна также комбинация [2+2]-циклоприсоединения с реакцией Михаэля [64b].

Удобными интермедиатами в синтезе некоторых природных продуктов являются 3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-оны **4-195** [67]. Хаттори и Мияно с сотр. [68] недавно показали, что эти соединения могут быть легко и с высокими выходами получены Pd^{2+}-катализируемым [2+2]-циклоприсоединением α,β-непредельных альдегидов **4-192** с кетеном **4-193** и последующей аллильной перегруппировкой интермедиата **4-194** (схема 4.42). В этой реакции соединение, содержащее Pd^{2+}, действует как слабая кислота Льюиса;

4-188 + **4-169** → (THF, −20 °C, 1 ч) → **4-190** → (толуол, кипячение, 13 ч; 54% (2 стадии)) → (±)-кукумин E (**4-191**)

Схема 4.41. Синтез (±)-кукумина E (**4-191**)

4-192	R^1	R^2	Выход 4-195, %
a	Me	H	81
b	H	H	0[a]
c	Ph	H	77
d	Пентил	H	58
e	Me	Et	66

[a] 96% 4-194b.

Схема 4.42. Синтез дигидропиранонов

Схема 4.43. Необычный домино-процесс с участием соединений **4-196** и **4-197**

в ней могут использоваться также α,β-непредельные кетоны, однако при этом выходы продуктов ниже 20%.

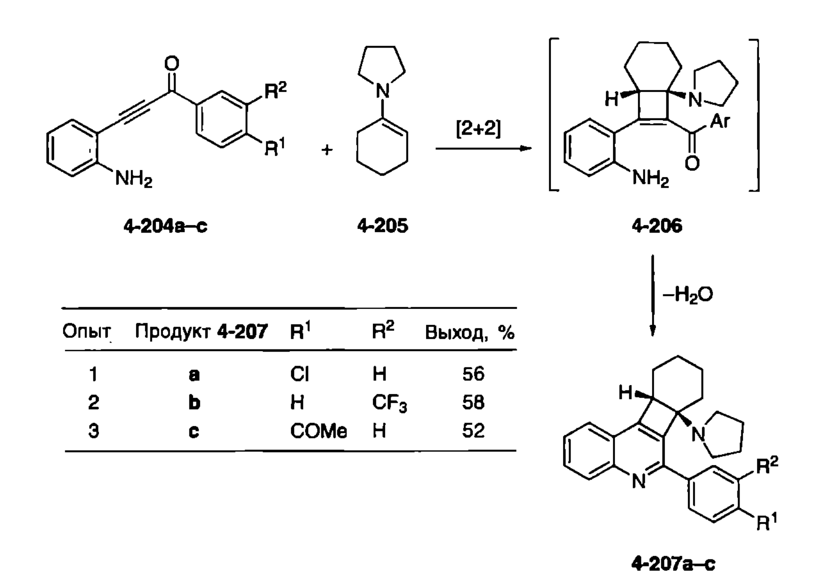
Биел с сотр. [69] наблюдали необычный домино-процесс при изучении реакции 2-бром-1-нафтола **4-196** с арилацетонитрилами в присутствии LDA или LiTMP: в случае 3-тиенилацетонитрила **4-197** с выходом 57% было получено тетрациклическое соединение **4-200** (схема 4.43). По-видимому, образуются арин и кетенимин, вступающие в [2+2]-циклоприсоединение, которое приводит к соединению **4-198**; последнее перегруппировывается в нитрил **4-199**, в котором происходит внутримолекулярное аллильное присоединение, и в итоге получается продукт **4-200**.

Схема 4.44. Синтез оксатаксанового скелета

Группа Канемацу осуществила внутримолекулярное [2+2]-циклоприсоединение алленилового эфира **4-202** с последующей [3+3]-сигматропной перегруппировкой (схема 4.44) [70]. Субстрат для домино-реакции может быть получен *in situ* обработкой пропаргилового эфира **4-201** *t*-BuOK, приводящей через соединение **4-202** с количественным выходом к энантиомерно чистому производному оксатаксана **4-203**.

Производные хинолина представляют интерес главным образом как биологически активные соединения. Росси с сотр. разработали новый метод синтеза конденсированных полициклических хинолинов [71], использовав [2+2]-циклоприсоединение алкинов **4-204** с енамином **4-205**, которое приводит к соединениям **4-206** (схема 4.45). В результате их последующего аннелирования образуются продукты **4-207a–c**.

В двух новых домино-процессах, разработанных Вестом с сотр., [4+3]-циклоприсоединение (электроциклизация по Назарову) 1,4-диен-3-онов завершается либо присоединением аллилсиланов [69], либо [2+3]-циклоприсоединением [72,73]. Катализируемое кислотой Льюиса взаимодействие соединения **4-208** и аллилсилана **4-209** сначала стереоселективно приводит к циклопентенильному карбокатиону **4-210**, атака которого присутствующим в реакционной среде аллилсиланом завершается образованием смеси (2:1) двух диастереомерных карбокатионов **4-211a** и **4-211b** (схема 4.46). Последующая реакция двух указанных катионов включает либо нуклеофильную атаку по атому кремния с образованием соединений **4-212a**, **4-212c** и **4-212d** соответственно, либо присоединение енолятного фрагмента соединения **4-211** к катионному центру. Последняя



Опыт	Продукт 4-207	R1	R2	Выход, %
1	a	Cl	H	56
2	b	H	CF_3	58
3	c	COMe	H	52

Схема 4.45. Синтез конденсированных полициклических хинолинов

реакция происходит только при образовании продукта **4-212b** из катиона **4-211a**. Подобным образом обработка смеси 1,4-диенона **4-213** и 1,3-бутадиена **4-214** $BF_3{\cdot}Et_2O$ приводит к мостиковому соединению **4-215** в виде единственного изомера.

Энглер с сотр. [74] при обработке смеси (1:2.2) соединений **4-216** и **4-217** $BF_3{\cdot}Et_2O$ (–78...–20 °C) наблюдали интересный домино-процесс, проходящий с высокой стереоселективностью и приводящий к образованию очень сложных продуктов (схема 4.47).

В качестве главного продукта с выходом 56% было получено соединение **4-219**, содержащее свой стереоизомер (выход 9%). При трехкомпонентной реакции соединений **4-216**, **4-217** и **4-218** образуется смесь продуктов **4-219**, **4-220** и **4-221**. Указанное превращение свидетельствует о том, что в домино-процессе могут играть роль такие интермедиаты, как **4-222** и **4-223**.

Маскаренасом с сотр. для синтеза 6,7,5-трикарбоциклических соединений, включающих 6-, 7- и 5-членные углеродные кольца и имеющих 1,4-окса-мостик, была применена интересная комбинация [5+2]- и [4+2]-циклоприсоединений [75]. При этом избирательность достигается благодаря энтропийному ускорению внутримолекулярного процесса по сравнению с межмолекулярным циклоприсоединением. Простое нагревание смеси 1:5 пирона **4-224** и 2,3-диметилбутадиена при 160 °C в течение 30 ч в толуоле в запаянной трубке приводит к продукту **4-226a** с выходом 81% (схема 4.48); в этой реакции соединение **4-225** может быть идентифицировано в качестве интермедиата. Аналогично при взаимодействии

Схема 4.46. Домино [4+3]-циклоприсоединение

соединения **4-224** с 2-TBSO-1,3-диметилбутадиеном с выходом 83% образуется продукт **4-226b**. В процессе образуются четыре связи С–С, а также формируются три новых цикла и пять стереогенных центров.

Схема 4.47. Трехкомпонентная реакция соединений **4-216**, **4-217** и **4-218**

Энглер с сотр. [76] разработали новый домино-процесс, состоящий из [5+3]-циклоприсоединения *п*-хинонмоноимида и производного стирола с последующим [3+2]- или [3+3]-циклоприсоединением. В этой реакции с высокой стереоселективностью образуются до восьми стереогенных центров и два дополнительных цикла. Лучший результат (выход продукта **4-230** 58%) был достигнут при превращении соединений **4-227** и **4-228** в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ при –20 °C (схема 4.49).

Схема 4.48. Синтез тетрациклических соединений из пирона **4-224**

Схема 4.49. Домино [5+3]/[4+2]-циклоприсоединение

При этом с выходом 16% было получено также соединение **4-231**. Можно предположить, что катион **4-229** функционирует как интермедиат. В случае хинонов процесс значительно менее эффективен.

4.4. Сигматропные перегруппировки

Домино-реакции, начинающиеся с сигматропной перегруппировки, известны давно. В большинстве таких процессов используется перегруппировка Коупа или Кляйзена [77], сопровождающаяся другой перегруппировкой Коупа или Кляйзена.

Указанная последовательность была успешно применена Томасом [78] для синтеза таких сесквитерпенов, как β-синесал (**4-232**), а также Раучером с сотр. [79] для синтеза гермакранолида (+)-дигидрокостунолида (**4-233**) (схема 4.50).

β-синесал (**4-232**)

(+)-дигидрокостунолид (**4-233**)

гнидидион (**4-234**)

11-дезоксидаунонмицинон (**4-235**)

Схема 4.50. Природные продукты, синтезированные посредством сигматропных домино-перегруппировок

Якоби с сотр. использовали последовательность окси-реакции Коупа и реакции Дильса–Альдера для синтеза ингибитора опухолей гнидидиона (**4-234**) [80]. Подобная последовательность была применена также Краусом с сотр. для синтеза 11-дезоксидаунонмицинона (**4-235**) [81].

Метиловый эфир (+)-9(11)-дигидроэстрона был получен с помощью домино-процесса, включающего реакции Кляйзена и еновую [82], а упомянутый выше синтез (–)-прейссина (**4-14**) [5] является примером использования последовательности аза-перегруппировки Коупа и реакции Манниха.

Несомненно, что в последние несколько лет разработка домино-процессов с использованием сигматропной перегруппировки в качестве первой стадии неуклонно развивалась.

Алькайде, Алмендрос с сотр. разработали комбинацию 3,3-сигматропной перегруппировки метансульфоната алленового спирта с образованием 1,3-бутадиена, который вступает во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с диенофильным фрагментом молекулы [83]. Так, образующийся после обработки спирта **4-236** CH_3SO_2Cl метансульфонат при более высокой температуре превращается в соединение **4-237** (схема 4.51). Последнее через промежуточную *экзо*-форму приводит к циклоаддукту **4-238**.

Некоторые природные продукты, например выделенный из растений рода *Garcinia* семейства *Guttiferano* форбесион (**4-242a**), содержат систему 4-оксатрицикло[4.3.1.0]декан-2-она. Предполагается, что в природе она образуется из пренилированного ксантона в результате перегруппировки Кляйзена и последующей реакции Дильса–Альдера [84] Согласно этому Николау с сотр. в результате нагревания в диметилформамиде (DMF) субстрата **4-239** в течение 20 мин при 120°C получили два основных продукта – целевой 1-О-метилфорбесион **4-242b** (выход 63%) и соединение **4-243** (выход 26%) (схема 4.52) [85]. Можно предположить, что образование продуктов **4-242** и **4-243** происходит соответственно по путям А и В через промежуточные **4-240** и **4-241**.

4-236 → CH_3SO_2Cl, NEt_3, толуол, 190 °C → [4-237] → 54% → 4-238

Схема 4.51. Синтез циклоаддукта **4-238**

4-239 → A → [4-240] → 4-242a: R = H: форбесион; 4-242b: R = Me (63%): 1-O-метилфорбесион

4-239 → B → [4-241] → 4-243b (26%)

DMF, 120 °C, 20 мин

Схема 4.52. Синтез 1-O-метилфорбесиона (**4-242b**)

Используя подход, подобный описанному выше, Теодоракис с сотр. пытались синтезировать латерифлорон (**4-244**) из соединения **4-246** [86]. Эта попытка не удалась, но домино-процесс, включающий реакции Кляйзена и Дильса–Альдера, позволил успешно подойти к соединению **4-245** – предполагаемому предшественнику в биосинтезе

латерифлорона (**4-244**). Выдерживание соединения **4-246** в толуоле при 110 °С привело через промежуточное **4-247** к единственному продукту **4-248**. Интересно, что последний был получен с прекрасным выходом в результате выдерживания исходного **4-246** в течение нескольких дней при комнатной температуре (схема 4.53). При последующих превращениях продукта **4-248** было получено соединение **4-249** и далее – **4-250**, превращенное в *секо*-латерифлорон (**4-245**). Процесс может быть продолжен другой перегруппировкой Кляйзена, позволяющей осуществить, исходя из соединения **4-251**, полный синтез рацемического ацетата форбесиона (**4-252**); последний далее был превращен в форбесион [87]. Изучение последовательности стадий этого домино-процесса предполагает, что он начинается с перегруппировки Кляйзена цикла С [88].

Болдуин с сотр. описали интересный домино-процесс с высокими выходами продуктов, включающий реакции Коупа и Дильса–Альдера и приводящий после термической обработки тетраена **4-253** к трициклическому соединению **4-254** (схема 4.54) [89].

Мал с сотр. при кипячении антрахинона **4-255** в толуоле обнаружили неожиданную перегруппировку [90]. Указанные авторы с высоким выходом получили антрахинон **4-256**, который мог образоваться в результате перегруппировки Коупа исходного **4-255** в соединение **4-257**, претерпевающего далее хелетропное выделение СО и ароматизацию через 1,5-сигматропный сдвиг водорода (схема 4.55).

Бензоксазолы представляют интерес в связи с их применением в оптике. Хиратани с сотр. синтезировали новые производные бис(бензоксазола) двумя последовательными перегруппировками Кляйзена соединения **4-258** [91]. Нагревание до 180 °С без растворителя дибензоилзамещенного **4-258a** привело к смеси продуктов **4-259a**, **4-260a** и **4-261a** с выходами 71, 13 и 5% соответственно (схема 4.56). В подобной реакции из дибензоилзамещенного **4-258b** были получены продукты **4-259b** (выход 15%) и **4-260b** (выход 82%) с небольшой примесью продукта **4-261b**. Соединение **4-259b** обладает голубой флуоресценцией.

Баррио разработал новый перициклический домино-процесс для синтеза биологически активного дитерпеноида винигрола (**4-262**), выделенного из *Virgaria nigra* [92]. Природное соединение обладает антигипертензивной и антиагрегационной активностью Соединение **4-262** имеет уникальный скелет трицикло[4.4.4.0^{4a,8a}]тетрадекана, который может быть построен комбинацией реакций Коупа, Кляйзена и еновой реакции, исходя из соединения **4-263** с использованием NaH и микроволнового облучения (схема 4.57). В этом домино-процессе предполагаются интермедиаты **4-265** и **4-266**. В то время как из соединения **4-263a** с выходом 86% получается продукт **4-264a**, ни из него, ни из соединения **4-263c**, содержащего как и образец **4-262** группу *i*-Pr, не получились продукты **4-264b** или **4-264c**.

Используя описанный выше подход, Баррио и сотр. изучили подходы к синтезу видеманновой кислоты (**4-267**). Это природное соединение,

латерифлорон (**4-244**)

секо-латерифлорон (**4-245**)

толуол, 110 °С, 1 ч

4-246

4-247

85%

5% Me_4NOH (водн.)
MeOH, к.т., 2.5 ч
56%

4-248

2 M HCl, MeOH
к.т., 0.5 ч
95%

4-249: R = SEM

4-250: R = H

DMF, 120 °С, 1 ч
79%

4-251

4-252

Схема 4.53. Синтез *секо*-латерифлорона и 1-ацетилфорбесиона

выделенное из местного растения центральной Турции *Salvia wiedemannii*, является дитерпеном группы абиетана (**4-268**). Главная сложность синтеза заключалась в формировании пяти смежных стереогенных центров С-4, С-5, С-8, С-9 и С-10, из которых три атома углерода являются

140 °C
>95%
4-253
4-254
E = CO_2Et

Схема 4.54. Превращение соединения **4-253** в домино-процессе, включающем реакции Коупа и Дильса–Альдера

толуол
кипяч., 1 ч
83%
4-255
4-256
4-255
4-257

Схема 4.55. Перегруппировка при синтезе антрахинона **4-256**

Δ
4-258a: R = Me
4-258b: R = Ph
4-259
4-260
4-261

Схема 4.56. Синтез новых бензоксазолов

винигрол (**4-262**)

4-263 → **4-264**

[3,3]

окса-еновая реакция

4-265 → [3,3] → **4-266**

a: $R^1 = R^2 = H$
b: $R^1 = H$, $R^2 = i$Pr
c: $R^1 = i$Pr, $R^2 = H$

Схема 4.57. Изучение возможностей синтеза винигрола (**4-262**)

четвертичными [93]. Задача была решена путем использования комбинации окси-реакции Коупа, кляйзеновской и еновой реакций, исходя из соединения **4-269**, которое в результате микроволнового облучения с высокой диастереоселективностью (>25:1) и выходом 90% было превращено в спирт **4-270** (схема 4.58). Можно предположить, что интермедиатами этого процесса являются соединения **4-271** и **4-272**. Спирт **4-270** может быть с выходом 23% превращен в целевой продукт **4-267** в 13 стадий.

Та же группа для синтеза сесквитерпена (+)-артеаннуина M (**4-274**) использовала другой подход, применив процесс, включающий окси-реакцию Коупа и еновую реакцию [94]. Указанный сесквитерпен **4-274** был выделен в 1998 г. Брауном с сотр. из растения *Artemisia annua* L., найденного в горах южнокитайской провинции Сычуань [95]. Его абсолютная конфигурация, а также относительная конфигурация при C-4 к тому времени не были известны. В качестве субстрата для домино-процесса был использован 1,5-диен **4-276**, полученный реакцией энантиомерно чистого

видеманновая кислота (4-267)

4-268

4-269

µW, толуол, 210 °C

90%

4-270

4-271

Δ

4-272

Схема 4.58. Полный синтез видеманновой кислоты (4-267)

соединения **4-273** с Li-производным **4-275**. Нагревание диена **4-276** в присутствии DBU привело к соединению **4-280**, превращенному далее в (+)-артеаннуин М (*ent*-**4-274**), что подтвердило структуру природного продукта как (–)-энантиомера (схема 4.59). Домино-процесс, включающий реакции Коупа и еновую, имеет некоторые интересные стереохимические особенности. Относительная конфигурация соединения **4-280** определяется экваториально ориентированной боковой цепью в переходном состоянии **4-279**; другой возможный диастереомер не наблюдался. Следует также отметить перенос хиральности, поскольку интермедиат **4-277** не имеет стереогенного центра. Однако это соединение хирально благодаря планарной хиральности, и его рацемизация хотя и протекает медленно, приводит к тому, что продукт **4-280** получается только с *ee* 78%.

Для полного синтеза триквинанового сесквитерпена гипнофилина (**4-284**) Пакетт с сотр. использовали домино-процесс, основанный на двукратном присоединении алкенил-анионов к эфиру квадратной кислоты [96]. Трехкомпонентная реакция соединений **4-281**, **4-282** и виниллития сначала приводит к *транс*- и *цис*-аддуктам **A** и **B**, которые превращаются в аддукт **D** либо путем электроциклического раскрытия–замыкания цикла через

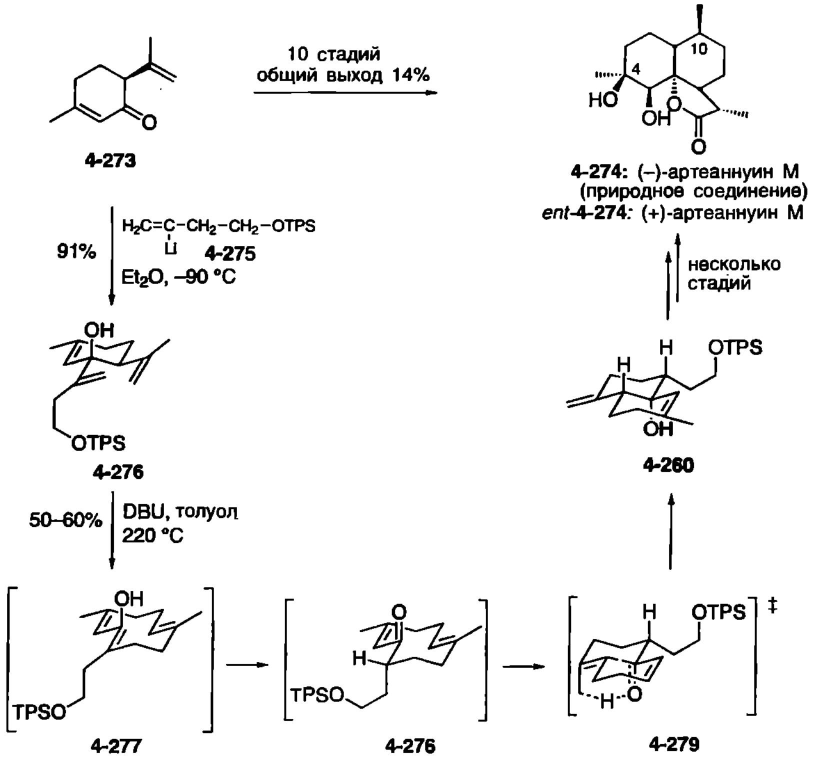


Схема 4.59. Синтез (+)-артеаннуина M (*ent*-**4-274**)

аддукт **C**, либо в результате дианионной окси-перегруппировки Коупа (схема 4.60). Дальнейшие превращения приводят к промежуточным **E** и **F**, дающим при обработке кислотой продукт **4-283**.

Жасмонаты – важные душистые вещества. Для синтеза новых соединений этого типа Гирш и Форрис разработали домино-процесс, включающий реакции Кляйзена, еновую, а также ретро-еновую и позволяющий осуществить кислотно-катализируемое превращение сорбилового спирта **4-285** и циклических ацеталей **4-286** в циклоалкеноны **4-292** через предполагаемые интермедиаты **4-287** – **4-291** (схема 4.61) [97]. Подобный домино-процесс описали и Срикришна с сотр. [98]. Ациклические ацетали дают только продукты перегруппировки Кляйзена.

Несколько примеров домино-процессов, включающих окси-реакцию Коупа и карбонил-еновую реакцию (реакцию Принса), которые приводят к моно- и бициклическим соединениям, были описаны Хирсманом с сотр. [99]. Примерами являются превращения соединений **4-293a–c** в продукты **4-294a–c** в виде единственных диастереомеров (схема 4.62).

Шефер с сотр. разработали простой синтез флуоренов типа **4-297** с использованием перегруппировки Кляйзена и карбонил-еновой реакции

4-281 + 4-282 → а), б) 24% → 4-283

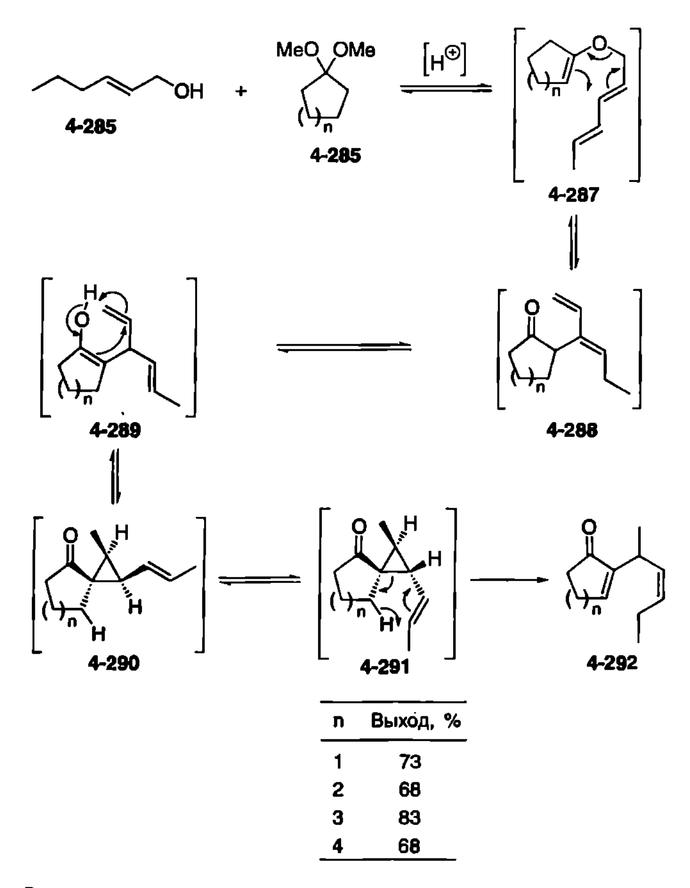
а) THF, –78 °C, 5 мин, CH_2=CHLi, 0 °C, 2 ч; к.т., 16 ч; дегазированный раствор NH_4Cl; 36 ч.
б) 10% H_2SO_4, в течение ночи, к.т.

несколько стадий

гипнофилин (**4-284**)

A B C D E F

Схема 4.60. Синтез гипнофилина (**4-284**)



n	Выход, %
1	73
2	68
3	83
4	68

Схема 4.61. Синтез аналогов жасмона

200 °C, толуол
запаянная трубка
71–85%

4-293a–c

4-294a: $R^1 = R^2 = H$
4-294b: $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$
4-294c: $R^1 = H$, $R^2 = Ph$

Схема 4.62. Домино-процессы, включающие окси-реакцию Коупа и карбонил-еновую реакцию

(схема 4.63) [100]. Нагревание соединения **4-295** в ксилоле при 180 °C привело с выходом 73% к единственному диастереомеру **4-297**, при этом можно предполагать, что промежуточным является фенол **4-296**, однако он не был обнаружен в реакционной смеси.

ксилол
180 °C, 7 ч

73%

4-295 4-296 4-297

Схема 4.63. Синтез флуоренов

80 °C, 1 ч
толуол

80 °C, 24 ч
толуол

4-298 4-299 4-300

R = Me, Et, *i*Pr, Bn, *i*Bu

(*dr* от 98:2 до 99.5:0.5, выход 85–90%)

Схема 4.64. Синтез имидазолтионов

Гонда с сотр. разработал новый многокомпонентный процесс, позволяющий синтезировать замещенные диастереомерно чистые имидазолтионы из тиоцианатов, который включает 3,3-сигматропную перегруппировку и внутримолекулярное присоединение амина [101]. Нагревание соединения **4-298** при 80 °C в течение 1 ч в толуоле приводит к смеси (1:1) двух диастереомеров продукта **4-299**, а продолжительное нагревание этой смеси в течение 26 ч дает практически единственный продукт **4-300** (схема 4.64).

Саито с сотр. для получения энантиомерно чистых 4,5-дизамещенных циклопентенкарбальдегидов была предложена диокси-перегруппировка Коупа с последующей внутримолекулярной альдольной реакцией [102]. Так, обработка соединения **4-301**, содержащего две (*E*)-двойные связи, солью $NaN(TMS)_2$ в присутствии краун-эфира дает после обработки водой с выходом 70% единственный диастереомер (–)-**4-302** (схема 4.65). Можно предположить, что исходное **4-301** превращается в дианион **4-303**, подвергающийся перегруппировке Коупа с образованием продукта **4-304**. Последующие альдольное присоединение и выделение воды приводят к соединению (–)-**4-302** через промежуточное **4-305**. Благодаря стереоспецифической природе перегруппировки Коупа полностью (*Z*)-соединение **4-306** дает с выходом 63% единственный диастереомер (+)-**4-302**. Из *E,Z*-субстрата получается рацемат (±)-**4-302**.

Маджумдар с сотр. использовали 3,3-сигматропную перегруппировку с последующим внутримолекулярным [1,6]-присоединением по Михаэлю

1) 2.0 экв. $NaN(TMS)_2$
18-краун-6
THF, –40 °C, 30 мин
2) H_2O

4-301 → (–)-4-302

4-303 → 4-304 → 4-305

4-306 → (+)-4-302

Схема 4.65. Домино-процесс, включающий реакции Коупа и альдольную

N,N-DEA
135 °C, 2 ч
72–80%

4-307 → 4-308

a: R = H
b: R = 4-Cl
c: R = 2-Me
d: R = 2,4-Me_2
e: R = 2,3-Me_2

[3,3]

Схема 4.66. Синтез пиримидин-аннелированных гетероциклов

для синтеза пиримидин-аннелированных гетероциклов **4-308** из соединений **4-307** (схема 4.66) [103].

Випф с сотр. применили перегруппировку Кляйзена аллилфениловых эфиров **4-309** с последующим энантиоселективным карбалюминированием,

1) 4 экв. Me_3Al, 1 экв. H_2O, CH_2Cl_2

2) 5 мол.% 4-310, воздух

ee 75%, 80%

4-309 → 4-311

8 примеров: выход 39–78%
ee 60–80%

Схема 4.67. Энантиоселективное образование спиртов **4-311**

использовав хиральный циркониевый комплекс **4-310** и триметилалюминий (схема 4.67) [104]. После окислительной обработки промежуточного триалкилалана с выходами до 78% и *ee* 80% были получены соответствующие спирты **4-311**. Используя триэтилалюминий, можно переместить этильную группу даже с лучшим значением *ee*, однако выходы при этом ниже (42%) в связи с более медленным окислительным расщеплением связи Al–C.

Мали с сотр. описали комбинацию перегруппировок Виттига, Кляйзена и реакции Виттига для синтеза 6-фенилкумаринов. В качестве субстратов использовались 2-пренилоксибензальдегиды [105].

Дайх с сотр. для синтеза изоиндолоизохинолинонов типа **4-314** использовали [2,3]-сигматропную перегруппировку (типа реакции Пуммерера) с последующими электрофильным ароматическим замещением промежуточного сульфениевого иона, образованием иминиевого иона и, наконец, вторым ароматическим электрофильным замещением (схема 4.68) [106]. Так, взаимодействие двух стереомерных сульфоксидов **4-313**, легко получаемых из соединения **4-312** реакцией Гриньяра и окислением, приводит к единственному продукту **4-314** с выходом 42% после кристаллизации.

4-312 → 4-313 → 4-314

TFAA
CH_2Cl_2
к.т., 8–12 ч
TFA, 12 ч
42%

Схема 4.68. Комбинация [2,3]-сигматропной перегруппировки с электрофильными ароматическими замещениями

3.0 экв. NEt_3
3.0 экв. PhSCl, THF
−78 °C → к.т.
61%

4-315 **4-316**

Схема 4.69. Синтез сопряженных тетраенов

Лера с сотр. описали другой домино-процесс, который начинается с [2,3]-сигматропной перегруппировки и позволяет обработкой фенилсульфенилхлоридом превратить пропаргиловые спирты **4-315** в сопряженные тетраены **4-316** (схема 4.69) [107].

Совсем недавно Випф с сотр. разработали комбинацию перегруппировки Кляйзена с присоединением алюминийорганических фрагментов к вновь образующейся карбонильной группе [108]. Новый процесс основан на уже упомянутом выше превращении, описанном теми же авторами [104].

4.5. Электроциклические реакции

В настоящее время известно лишь очень небольшое число примеров, в которых домино-процесс начинается с электроциклической реакции, хотя значение этого подхода убедительно демонстрирует замечательный синтез метилового эфира эстрадиола (**4-319**), включающий электроциклическую реакцию и циклоприсоединение. Имеется впечатляющий пример процесса, в котором применяется двойная термическая электроциклизация; однако, поскольку исходное соединение получается *in situ* в результате катализируемого переходными металлами превращения, этот пример будет рассмотрен в главе 6.

Для синтеза метилового эфира эстрадиола **4-319** нагреванием производного циклобутена **4-317** был получен *о*-хинодиметан **4-318**, который далее циклизовался во внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера [109]. Термически разрешенное конротаторное электроциклическое раскрытие цикла бензоциклобутенов [110] с последующим внутримолекулярным циклоприсоединением также позволяет формировать бесчисленные сложные структуры (схема 4.70).

Фукумото с сотр. использовал указанный выше подход для синтеза (±)-генезина (**4-324**). Ключевая стадия – термическое электроциклическое

Схема 4.70. Синтез метилового эфира эстрадиола (4-319)

Схема 4.71. Синтез (±)-генезина (4-324)

раскрытие цикла в эфире **4-320** с образованием соединения **4-321** и его электроциклической циклизацией, приводящей к продукту **4-322**. Последний в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки превращается в соединение **4-323** (схема 4.71) [111].

Соренсен с сотр. применили домино-процесс, включающий конротаторное раскрытие цикла и 6π-дисротаторную электроциклизацию для формирования цикла С в полном синтезе (±)-виридина (**4-327**) (схема 4.72) [112]. Нагревание соединения **4-325** в присутствии основания и последующее окисление *in situ* с помощью DDQ приводят к тетрациклу **4-326** с выходом 83%.

а) 2 экв. iPr_2EtN, ксилол (дегазированный), 140 °С, 3.5 ч; далее 1 экв. DDQ, к.т., 15 мин.

Схема 4.72. Синтез (±)-виридина (**4-327**)

TAN-1085 (**4-331**) – тетрациклический антибиотик, продуцируемый *Streptomyces* sp. S-11106, ингибирует не только ангиогенез, но также и фермент ароматазу. Сузуки с сотр. недавно опубликовали его первый полный синтез, ключевой стадией которого является электроциклический процесс [113]. Для этой цели бензоциклобутен **4-328**, содержащий остаток аллилового

Схема 4.73. Синтез TAN-1085 (**4-331**)

спирта, был окислен до соответствующего α,β-непредельного альдегида, который далее в результате двух электроциклических реакций – раскрытия цикла циклобутенового фрагмента и последующей 6π-циклизации – был превращен в замещенный биарилдиальдегид **4-329** (схема 4.73). Обработкой последнего SmI_2 был получен тетрациклический продукт **4-330**. Интересно, что простой TBS-эфир фрагмента аллилового спирта в соединении **4-328** указанному превращению не подвергается, в то время как полученный из **4-328** α,β-непредельный альдегид вступает в эту реакцию только при комнатной температуре, вероятно, благодаря согласованному действию электронодонорных (2 × OMe) и электроноакцепторной (альдегидной) групп.

Совсем недавно де Мейере с сотр. сообщили о комбинации 6π-электроциклизации и реакции Дильса–Альдера [114]. Домино-процесс позволил получить высокозамещенные три- и тетрациклические соединения.

4.6. Еновые реакции

Еновые реакции – прекрасные инициаторы домино-процессов, поэтому в настоящем разделе описаны типичные углерод-еновые реакции (о подробностях механизмов см. в главе 1).

Марко с сотр. описал трехкомпонентный процесс, состоящий из еновой реакции и последующего присоединения аллилсилана с образованием полизамещенных тетрагидропиранов, как правило, с хорошими выходами [115]. Однако природа образующихся в этом процессе продуктов очень сильно зависит от применяемой в качестве катализатора кислоты Льюиса. Так, реакция аллилсилана **4-333** с альдегидом в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$ приводит к продуктам **4-334**, в то время как в присутствии $TiCl_4$ образуются диолы **4-332**, а в присутствии Et_2AlCl – спирты **4-335** (схема 4.74). Последние могут быть далее превращены в несколько стадий с использованием исходного альдегида в продукты типа **4-334**. Однако могут использоваться и другие альдегиды для приготовления тетрагидропиранов **4-336**.

Коэн с сотр. осуществил металл-еновую реакцию, исходя из аллиловых фенилтиоэфиров **4-337** (схема 4.75) [116]. Обработка последних *t*-BuOK/*n*-BuLi привела к соединениям **4-338**, из которых в результате еновой реакции были получены циклоалканы **4-339**, превращенные далее в результате формирования циклопропанового фрагмента в продукты **4-340**.

Титце с сотр.в качестве инициирующей стадии для синтеза фрагмента стероидов, состоящего из колец B, C и D, также использовал металл-еновую реакцию, за которой следовала карбонил-еновая реакция [117].

Обработка содержащего силаеновый фрагмент энантиомерно чистого субстрата **4-341** триметилсилилтрифторметансульфонатом (TMS OTf) привела с выходом 52% и высокой стереоселективностью к соединению **4-342**.

R^1, R^2= H, алкил, арил ... (57–85%)

Схема 4.74. Синтез тетрагидропиранов

Схема 4.75. Домино-процесс, включающий металл-еновую реакцию и замещение

Схема 4.76. Синтез фрагмента стероидов с циклами B, C и D

Можно полагать, что реакция протекает через креслообразные промежуточные **4-345** и **4-346** (схема 4.76). Интересно, что стереохимия двух связей C=C в исходном **4-341** не влияет на конфигурацию продукта. Кроме того, при использовании $EtAlCl_2$ в качестве медиатора с выходом 40% образуется смесь (3:1) соединений **4-343** и **4-344**. Это можно обьяснить аксиальной конформацией карбонильного фрагмента в переходном состоянии.

К более ранним примерам процессов рассмотренного выше типа относятся работы Марко по синтезу аналогов псевдомоновой кислоты С [118], получение инданонов по Снайдеру [119], а также построение скелета сесквитерпенов кузимана и зизаена Венкертом с сотр. и Хигере с сотр. [120, 121].

4.7. Ретро-перициклические реакции

В этом разделе описаны домино-процессы, начинающиеся с ретро-перициклической реакции. Это может быть ретро-реакция Дильса–Альдера, ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение или ретро-еновая реакция, за которой в качестве второй стадии следует перициклическая реакция. Однако возможны комбинации и с превращениями другого типа, например с альдольной реакцией.

Недавно Мандер с сотр. [122] сообщили о синтезе сордарицина (**4-347**) – агликона потенциально противогрибкового дитерпена сордарина, выделенного впервые в 1971 г. из актиномицета *Sordaria araneosa*. Были изучены два подхода: в первом использовалась возможная биогенетическая реакция Дильса–Альдера, второй был основан на домино-процессе, включающем ретро- и внутримолекулярную реакции Дильса–Альдера. Так, при нагревании соединения **4-348** выделяется циклопентадиен и 1,3-бутадиеновый фрагмент интермедиата вступает во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с образованием целевого продукта **4-349** с примесью небольшого количества соединения **4-350** (схема 4.77).

Холмс с сотр. [123] для высокоэффективного полного синтеза (–)-гистрионикотоксина (**4-354**) (HTX) использовали ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением. HTX – алкалоид со спиропиперидиновым фрагментом, выделеный Дали и Виткопом с сотр. [124] из ярко окрашенной ядовитой лягушки *Dendrobates histrionicus*. Этот алкалоид очень интересен для фармакологов как непревзойденный ингибитор ацетилхолиновых рецепторов.

Ключевой стадией синтеза соединения **4-354** является ретро-1,3-диполярное циклоприсоединение изоксазолидина **4-351** с образованием нитроната **4-352**, который далее подвергается внутримолекулярному 1,3-диполярному циклоприсоединению. Полученный циклоаддукт **4-353** может быть в несколько стадий превращен в целевой продукт **4-354** (схема 4.78).

сордарицин (4-347)

o-дихлорбензол
180 °C, 1 ч
76%

4-348 4-349 4-350

4 1

Схема 4.77. Синтез сордарицина (**4-347**)

толуол
запаянная трубка
190 °C, 3.5 ч
$-PhCH=CH_2$

4-351 4-352

80%

несколько стадий

(–)-гистрионикотоксин (4-354) 4-353

Схема 4.78. Синтез (–)-гистрионикотоксина (**4-354**)

o-дихлорбензол
кипяч., 14 ч
70 %
$-PhCH=CH_2$

несколько стадий

4-355 4-356 (–)-розмаринецин (4-357)

Схема 4.79. Синтез (–)-розмаринецина (**4-357**)

2 экв. KH
2 экв. 18-C-6
THF, к.т.

4-358 4-359 4-360 4-361

Схема 4.80. Домино-процесс, включающий окси-ретро-еновую и альдольную реакции

Готи и Бранди с сотр. разработали эффективный синтез (–)-розмаринецина (**4-357**) из соединения **4-355** посредством домино-процесса, включающего циклореверсию и внутримолекулярное циклоприсоединение нитрона **4-355** и приводящего к продукту **4-356** (схема 4.79) [125].

Юнгом с сотр. описана комбинация окси-ретроеновой и альдольной реакций, позволяющая превратить соединение **4-358** в аннелированный циклопентенон **4-361** (схема 4.80) [126]. Можно предположить, что в присутствии KH сначала образуется алкоксид калия **4-359**, который далее путем внутримолекулярной альдольной реакции превращается в соединение **4-360** и наконец – в продукт **4-361**

Литература

1. (a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *490*, 243; (b) O. Diels, S. Olsen, *J. Prakt. Chem.* **1940**, *156*, 285–314; (c) J. D. Slee, E. LeGoff, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3897–3901.
2. (a) F.-G. Klärner, U. Artschwager-Perl, W.-D. Fessner, C. Grund, R. Pinkos, J.-P. Melder, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3137–3140; (b) W.-D. Fessner, C. Grund, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3133–3136; (c) W.-D. Fessner, G. Sedelmeier, P. R. Spurr, G. Rihs, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4626–4642.
3. (a) H. Hopf, I. Böhm, J. Kleinschroth, *Org. Synth.* **1981**, *60*, 41–48; (b) H. Hopf, F. Th. Lenich, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1891–1902.
4. J. D. Winkler, H. S. Kim, S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 687–690.
5. W. Deng, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11241–11250.
6. T. D. Golobish, J. K. Burke, A. H. Kim, S. W. Chong, E. L. Probst, P. J. Carroll, W. P. Dailey, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7013–7024.
7. L. A. Paquette, M. J. Wyvratt, H. C. Berk, R. E. Moerck, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5845–5855.
8. (a) D. J. Cram, G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2204–2209; (b) D. J. Cram, C. S. Montgomery, G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 515–525.
9. M. Lautens, E. Fillion, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4418–4427.
10. (a) M. Nörret, M. S. Sherburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4074–4076; (b) C. I. Turner, R. M. Williamson, P. Turner, M. S. Sherburn, *Chem. Comm.* **2003**, 1610–1611.
11. L. R. Domingo, M. Arnó, J. Andrés, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1617–1618.

12. M. Visnick, M. A. Battiste, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1621–1622.
13. L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andrés, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3473–3477.
14. E. Román, M. Baños, F. J. Higes, J. A. Serrano, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 449–458.
15. N. Soldermann, J. Velker, O. Vallat, H. Stöckli-Evans, R. Neier, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2266–2276.
16. M. C. Carreño, M. Belén Cid, J. L. García Ruano, *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 2151–2158.
17. M. C Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Tuledo, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 288–291.
18. Y. Arroyo, J. F. Rodríguez, M. Santos, M. A. Sanz Tejedor, I. Vaca, J. L. García Ruano, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, 1059– 1063.
19. M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2005**, 611–613.
20. P. A. Jacobi, C. S. R. Kaczmarek, U. E. Udodong, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4859–4862.
21. P. K. Chowdhury, A. Prelle, D. Schomburg, M. Thiemann, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095–1099.
22. Z.-Q. Yang, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9602–9603.
23. (a) P. Delmotte, J. Delmotte-Plaquee, *Nature* **1953**, *171*, 344–347; (b) W. A. Ayer, S. P. Lee, A. Tsuneda, Y. Hiratsuka, *Can. J. Microbiol.* **1980**, *26*, 766–773.
24. S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 260–266.
25. K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1352–1353.
26. (a) F. Bilodeau, L. Dubé, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2781–2791; (b) G. Bélanger, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 285–287; (c) D. G. Hall, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7796–7814.
27. M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4169–4172.
28. J.-Y. Lallemand, Y. Six, L. Ricard, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 503–513.
29. X. Gao, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2231–2235.
30. Y. Zeng, D. S. Reddy, E. Hirt, J. Aubé, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4993–4995.
31. D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3157–3160.
32. A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1716–1724.
33. A. Padwa, *Chem. Commun.* **1998**, *14*, 1417–1424.
34. A. Padwa, M. B. Brodney, S. M. Lynch, P. Rashatasakhon, Q. Wang, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3735–3745.
35. G. J. Bodwell, K. M. Hawco, R. P. da Silva, *Synlett* **2003**, *2*, 179–182.
36. J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1973–1974.
37. J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, A. Martín, S. García-Granda, E. Martín, *Synlett* **1998**, 473–474.
38. R. M. A. Lavigne, M. Riou, M. Girardin, L. Morency, L. Barriault, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5921–5923.
39. Y. Zeng, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15712–15713.
40. (a) R.-S. Xu, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2000**, *21*, 729–772; (b) R. A. Pilli, M.d.C. Ferreira de Oliveira, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117–127.
41. L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120.
42. S. E. Denmark, A. Thorarensen, D. S. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8266–8277.
43. S. E. Denmark, J. J. Cottell, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4276–4284.
44. S. E. Denmark, L. Gomez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2907–2910.
45. S. E. Denmark, D. S. Middleton, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1604–1618.
46. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios, M. A. Silva, *Chem. Commun.* **1998**, 459–460.
47. (a) G. D. Wilkie, G. I. Elliott, B. S. J. Blagg, S. E. Wolkenberg, D. R. Soenen, M. M. Miller, S. Pollack, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11292–11294;

(b) Z. Q. Yuan, H. Ishikawa, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 741–744; (c) Y. Choi, H. Ishikawa, J. Velcicky, G. I. Elliott, M. M. Miller, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4539–4542; (d) G. I. Elliott, J. Velcicky, H. Ishikawa, Y. K. Li, D. L. Boger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 620–622.

48. J. Cobo, C. García, M. Melguizo, A. Sánchez, M. Nogueras, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10345–10358.
49. J. Cobo, M. Melguizo, A. Sánchez, M. Nogueras, E. De Clercq, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5845–5856.
50. D. Giomi, R. Nesi, S. Turchi, R. Coppini, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6028–6030.
51. D. Giomi, M. Cecchi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3340–3343.
52. (a) B. B. Touré, H. R. Hoveyda, J. Tailor, A. Ulaczyk-Lesanko, D. G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 466–474; (b) J. Tailor, D. G. Hall, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3715–3718.
53. M. Deligny, F. Carreaux, B. Carboni, L. Toupet, G. Dujardin, *Chem. Commun.* **2003**, 276–277.
54. L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19–62.
55. G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2039– 2042.
56. D. Giomi, S. Turchi, A. Danesi, C. Faggi, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4237–4242.
57. H. J. Knölker, E. Baum, R. Graf, P. G. Jones, O. Spieβ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2583–2585.
58. M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, M. B. Hursthouse, J. L. Jiménez, M. E. Light, I. Lopéz, J. C. Palacios, G. Silvero, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3033–3042.
59. E. Funke, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 3222–3228.
60. R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082–4085.
61. M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466–467.
62. M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5099–5101.
63. M. P. S. Ishar, K. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 175–176.
64. (a) M. Shindo, Y. Sato, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5039–5041; (b) M. Shindo, *Synthesis* **2003**, 2275–2288.
65. V. Hellwig, J. Dasenbrock, S. Schumann, W. Steglich, K. Leonhardt, T. Anke, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 73–79.
66. Первый полный синтез кукумина E: G. Mehta, J. D. Umarye, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1991–1993.
67. Z.-C. Yang, W.-S. Zhou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 743–744.
68. (a) T. Hattori, Y. Suzuki, O. Uesugi, S. Oi, S. Miyano, *Chem. Commun.* **2000**, 73–74; (b) T. Hattori, Y. Suzuki, Y. Ito, D. Hotta, S. Miyano, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5215– 5223.
69. S. Tandel, A. Wang, H. Zhang, P. Yousuf, E. R. Biehl, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3149–3153.
70. S.-K. Yeo, N. Hatae, M. Seki, K. Kanematsu, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3499–3506.
71. E. Rossi, G. Abbiati, A. Arcadi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3705–3708.
72. S. Giese, L. Kastrup, D. Stiens, F. G. West, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1970–1973.
73. Y. Wang, B. D. Schill, A. M. Arif, F. G. West, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2747–2750.
74. T. A. Engler, C. M. Scheibe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6247–6253.
75. J. R. Rodríguez, A. Rumbo, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 966–970.
76. T. A. Engler, C. M. Scheibe, R. Iyengar, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8274–8275.
77. (a) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167–176; (b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452.
78. A. F. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3281–3289.
79. S. Raucher, K.-W Chi, K.-J. Hwang, J. F. Burks, Jr., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5503– 5505.
80. P. A. Jacobi, H. G. Selnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3041–3043.
81. G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4841–4846.

82. K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, T. Uchimaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10948–10954.
83. B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. Redondo, *Chem. Commun.* **2002**, 1472–1473.
84. A. J. Quillinan, F. Scheinmann, *Chem. Commun.* **1971**, 966–967.
85. (a) K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4264–4268; (b) K. C. Nicolaou, H. Xu, M. Wartmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 756–761.
86. E. J. Tisdale, B. G. Vong, H. Li, S. H. Kim, C. Chowdhury, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873–6887.
87. E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4418–4422.
88. E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 12030–12035.
89. J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. R. Cowley, R. Marquez, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6625–6627.
90. D. Mal, N. K. Hazra, *Chem. Commun.* **1996**, 1181–1182.
91. E. Koyama, G. Yang, K. Hiratani, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8111–8116.
92. L. Morency, L. Barriault, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6105–6107.
93. E. L. O. Sauer, L. Barriault, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3329–3332.
94. (a) L Barriault, J. M. Warrington, G. P. A. Yap, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 663–665; (b) L. Barriault, D. H. Deon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1925–1927.
95. G. D. Brown, L.-K. Sy, R. Haynes, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4345–4356.
96. (a) F. Geng, J. Liu, L. A. Paquette, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 71–73; (b) Обзор: L. A. Paquette, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1709– 1728.
97. W. Giersch, I. Farris, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1601–1606.
98. A. Srikrishna, S. Venkateswarlu, S. Nagaraju, K. Krishuan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8765–8772.
99. M. Hiersemann, L. Abraham, A. Pollex, *Synlett* **2003**, 1088–1095.
100. S. Lambrecht, H. J. Schäfer, R. Fröhlich, M. Grehl, *Synlett* **1996**, 283–284.
101. J. Gonda, M. Martinková, J. Imrich, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1611–1616.
102. S. Saito, T. Yamamoto, M. Matsuoka, T. Moriwake, *Synlett* **1992**, 239–240.
103. K. C Majumdar, U. Das, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9997–10000.
104. P. Wipf, S. Ribe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1503– 1505.
105. R. S. Mali, P. P. Joshi, P. K. Sandhu, A. Manekar-Tilve, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 371–376.
106. N. Hucher, A. Daïch, B. Decroix, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1201–1204.
107. B. Iglesias, A. Torrado, A. R. de Lera, S. López, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2696– 2705.
108. P. Wipf, D. L. Waller, J. T. Reeves, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8096–8102.
109. (a) M. B. Groen, F. J. Zeelen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, *105*, 465–487 и ссылки из этой статьи; (b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 41–69; (c) T. Kametani, H. Nemeto, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3–16.
110. (a) W. Oppolzer, *Synthesis* **1978**, 793–802; (b) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873–2889.
111. (a) K. Shishido, K. Hiroya, H. Komatsu, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2491–2495; (b) K. Shishido, E. Shitara, H. Komatsu, K. Hiroya, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3007–3011.
112. E. A. Anderson, E. J. Alexanian, E. J. Sorensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998–2001.
113. K. Ohmori, K. Mori, Y. Ishikawa, H. Tsuruta, S. Kuwahara, N. Harada, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3167–3171.
114. R. von Essen, D. Frank, H. W. Sünnemann, D. Vidović, J. Magull, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6583–6592.
115. I. E. Markó, R. Dumeunier, C. Leclercq, B. Leroy, J.-M. Plancher, A. Mekhalfia, D. J. Bayston, *Synthesis* **2002**, *7*, 958–972.

116. D. Cheng, K. R. Knox, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 412–413.
117. L. F. Tietze, M. Rischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1221–1222.
118. I. E. Markó, J.-M. Plancher, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5259–5262.
119. (a) B. B. Snider, B. E. Goldman, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2951–2956;
(b) B. B. Snider, E. A. Deutsch, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1822–1829.
120. C. F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, F. A. Stuber, N. Danieli, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1185- 1191.
121. (a) R. J. Giguere, A. M. Namen, B. O. Lopez, A. Arepally, D. E. Ramos, G. Majetich, J. Defauw, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6553–6556; (b) R. J. Giguere, P. G. Harran, B. O. Lopez, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1453–1462.
122. L. N. Mander, R. J. Thomson, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1321–1324.
123. G. M. Williams, S. D. Roughley, J. E. Davies, A. B. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900–4901.
124. J. W. Daly, I. Karle, C. W. Myers, T. Tokuyama, J. A. Waters, B. Witkop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1870–1875.
125. A. Goti, S. Cicchi, M. Cacciarini, F. Cardona, V. Fedi, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3633–3645.
126. M. E. Jung, P. Davidov, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3025–3027.

5 Фотохимически индуцированные домино-реакции

Фотохимические реакции обычно протекают через образование возбужденного электронного состояния. Это дает возможность получать уникальные продукты, которые недоступны в результате термически индуцированных превращений. Кроме того, селективность этих реакций была значительно улучшена в последнее время [1]. С другой стороны, процессы, протекающие через образование возбужденных состояний, так или иначе ограничены их субстратами. Это и является той причиной, по которой до сих пор сочетанию фотохимических и термических процессов в развитии домино-реакций уделяется недостаточное внимание. Таким образом, для некоторых категорий реакций, которые мы использовали для классификации, в литературе может быть всего несколько примеров или они могут отсутствовать вообще. Однако, так как свет является экологически безопасным «реагентом» и позволяет проводить много интересных превращений, мы полагаем, что есть вполне достаточное основание, чтобы провести детальное исследование в области фотоиндуцированных домино-процессов. К обычным фотохимическим превращениям, которые могли использоваться в этой области, относятся фотолитические распады, реакции циклоприсоединения, изомеризации (включая перегруппировки), реакции окисления и восстановления, включая реакции фотоиндуцированного электронного переноса (PET-реакции).

5.1. Комбинации фотохимической и катионной реакций

PET-Реакции [2] могут рассматриваться как универсальные методы генерирования катионов из электроноизбыточных олефинов и ароматических соединений [3], которые затем могут подвергаться внутримолекулярной катионной циклизации. Нива и сотр. [4] сообщили о фотохимической реакции 1,1-дифенил-1,*n*-алкадиенов в присутствии фенантрена (Phen)

(1)

hν (>334 нм, водный фильтрующий раствор (светофильтр), $CuSO_4$) DCNB, Phen, MeCN

5-1a: n = 2
5-1b: n = 1

5-2a: n = 2 (45%)
5-2b: n = 1 (57%)

(2)

hν (>334 нм, водный фильтрующий раствор (светофильтр), $CuSO_4$) DCNB, Phen, MeCN

5-3

5-4 (71%)

Phen: фенантрен; DCNB: дицианобензол

Схема 5.1. Стереоселективная домино-циклизация с помощью фотоиндуцированного переноса электрона

и 1,4-дицианобензола (DCNB) как сенсибилизатора и акцептора электронов для получения 5/6/6- и 6/6/6-конденсированных циклических систем с высокой стереоселективностью.

Так, облучение 1,1-дифенил-8-метил-1,7-нонадиена (**5-1a**) в присутствии DCNB и Phen через водный раствор $CuSO_4$ в качестве светофильтра (λ > 334 нм) приводит к образованию октагидрофенилантрацена **5-2a** с выходом 45% в виде единственного изомера (схема 5.1).

5-5 **5-6** **5-7**

5-8 **5-9**

реароматизация
$DCNB^{\bullet\ominus}$ DCNB

5-4

Схема 5.2. Предполагаемый механизм домино-циклизации фотохимически индуцированной реакции диена **5-3**

Аналогично, взаимодействие соединений **5-1b** и **5-3** приводит к продуктам **5-2b** и **5-4** с выходами 57% и 71% соответственно.

Можно предположить, что в домино-процессе, например, из соединения **5-3** первоначально образуется промежуточный реакционноспособный катион-радикал **5-5** [5]. Внутримолекулярная циклизация протекает почти исключительно через образование стабильного шестичленного креслообразного переходного состояния **5-8**, которое дает нестабильный катион-радикал **5-9**, улавливаемый ароматическим кольцом с образованием соединения **5-4** (схема 5.2). Далее происходит перенос электрона от DCNB-радикала и реароматизация DCNB [6]. Теоретически, катион-радикал **5-5** может также существовать в конформации **5-6**, которая образует соединение **5-7** в результате циклизации. Однако последний катион-радикал, вероятно, не способен циклизоваться из-за стерических взаимодействий.

5.2. Комбинации фотохимической и анионной реакций

В данном подходе Демут и сотр. использовали PET и применили 1,4-дицианотетраметилбензол (DCTMB) и 1,1'-бифенил (BP), чтобы генерировать катион-радикал **5-11** из тетраена **5-10**.

При облучении смеси тетраена **5-10**, $MeCN/H_2O$ в присутствии DCTMB и BP первоначально образуется радикальная пара $DCTMB^{\cdot-}/BP^{\cdot+}$. В результате последующего переноса электрона от тетраена **5-10** к радикалу $BP^{\cdot+}$ региоселективно окисляется ω-алкеновая связь соединения **5-10**, что приводит к интермедиату **5-11**, и, кроме того, восстанавливается незаряженный сосенсибилизатор. После нуклеофильной атаки молекулы воды на соединение **5-11** происходит депротонирование, приводящее к нейтральному β-гидрокси-радикалу **5-12**, который затем подвергается циклизации. В зависимости от характера замещения циклизация протекает как 5-*экзо*- или 6-*эндо*-триг-процесс, давая продукты **5-14** и **5-15** соответственно (схема 5.3).

Эта процедура и была применена для синтеза природного соединения стиполдиона (**5-18**), исходя из соединения **5-16**, с образованием промежуточного 6/6/6-членного трициклического соединения **5-17**, которое в дальнейшем и использовалось для синтеза (схема 5.4) [7]. Соединение **5-17** было получено в виде смеси двух диастереомеров с низким выходом (20 до 30%) [8, 9]. В ходе данной реакции были сформированы три новые связи C–C, три шестичленных цикла и семь стереогенных центров.

Группы Мариано и Веста развивали изучение последовательности реакций фотоиндуцированная электроциклизация/нуклеофильное

Схема 5.3. Циклизация полиалкена фотоиндуцированным переносом электрона

Схема 5.4. Синтез предшественника стиполдиона

Схема 5.5. Фотохимическая реакция соединения **5-19**

присоединение. Так, облучение перхлоратов N-алкилпиридиния **5-19** в водном растворе приводит к азиридиновым катионам **5-20**, которые вступают в реакцию нуклеофильного присоединения с OH^-, давая в процессе реакции легко выделяемые азабицикло[3.1.0]гекс-2-енолы **5-21**. Полученные енолы могут быть в дальнейшем преобразованы нуклеофильным раскрытием азиридинового фрагмента в кислой среде с образованием несимметричных *транс,транс*-тризамещенных циклопентенов **5-22** (схема 5.5) [10].

Непосредственное образование циклопентена **5-22** (например, 2-амино-4-циклопентен-1,3-диола (**5-22**, Nu = O)) наблюдается, если фотохимическая реакция соединения **5-19** проводится в кислой среде с использованием $HClO_4$. Полученный после ацетилирования диацетат может быть выделен с выходом приблизительно 25%.

Аналогично, облучение щелочного раствора тетраалкилпиран-4-онов **5-23** приводит к 2-алкоксициклопентенонам **5-25** путем нуклеофильного улавливания растворителем промежуточно образующегося оксиаллильного цвиттер-иона **5-24** (схема 5.6) [11]. Однако, в отличие от азиридинов **5-20**, дальнейшее облучение стимулирует последующую реакцию, в которой перенос водорода от возбужденного енонового хромофора **5-25** приводит к 1,4-бирадикалу **5-26**. Этот бирадикал может подвергаться радикальному сочетанию по двум направлениям циклизации (схема 5.6; пути А и В), образуя смесь 6-оксабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-1,4-диола **5-28** и 2-оксабицикло[2.2.1]гептан-6-она **5-29**. Несмотря на умеренные выходы и селективность реакции, в результате получаются продукты достаточно сложной структуры.

Опыт	1	R^1	R^2OH	R	Продукты	(выход, %)
1	**a**	Me	MeOH	H	**5-28a** (30)	**5-29a** (29)
2	**a**	Me	MeOH	H	**5-28b** (23)	**5-29b** (29)
3	**b**	Et	EtOH	Me	**5-28c** (45)[а]	**5-29c** (19)
4	**b**	Et	EtOH	Me	**5-28d** (35)[б]	**5-29d** (14)

[а] Выделены в виде смеси β-метил/α-метил-диастереомеров в соотношении 2:1.

[б] Выделены в виде смеси β-метил/α-метил-диастереомеров в соотношении 1.5:1.

Схема 5.6. Синтез конденсированных оксетанов **5-26** и бициклических эфиров **5-29**

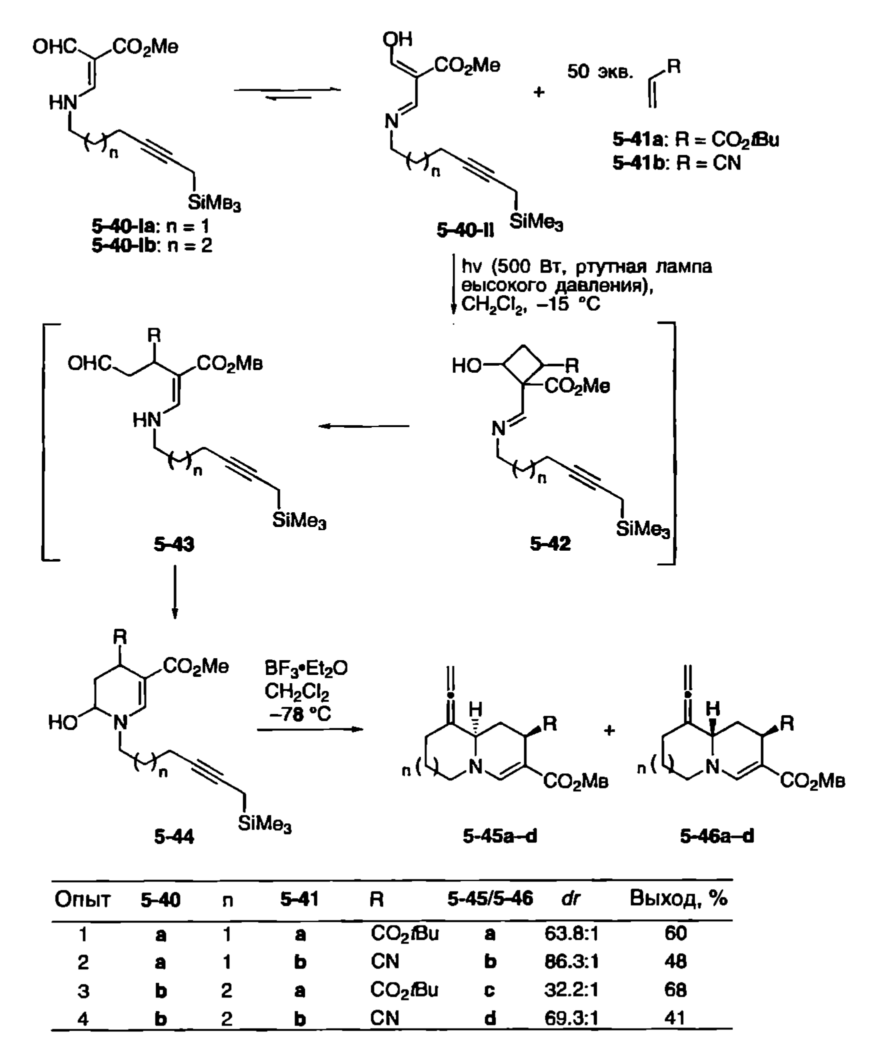
Схема 5.7. Синтез логанина (**5-35**)

Схема 5.8. Синтез 1,2-дизамещенных циклопентанов

Заслуживает внимания комбинация фотохимического [2+2]-циклоприсоединения с ретроальдольной реакцией и циклизацией – так называемая реакция де Майо. Бюхи и сотр. использовали этот метод для синтеза логанина (**5-35**) (схема 5.7). Так, реакция алкена **5-30** с метилдиформилацетатом (**5-31**) при облучении ртутной лампой высокого давления приводит к циклобутановому производному **5-32**, которое, раскрывая цикл, дает соединение **5-33** и после рециклизации превращается в гидрированный циклопентапиран **5-34**. Титце и сотр. использовали подобный подход для первого синтеза секологанина, который является ключевым промежуточным звеном в биосинтезе монотерпеновых индольных алкалоидов, цинхониновых, пирролохинолиновых и алкалоидов ипекакуаны [12].

Еще одна фотохимически индуцированная трехстадийная доминореакция, как было сообщено Титце и сотр., использовалась для образования 1,2-дизамещенных циклопентанов **5-39**. Так, облучение смеси кетона **5-36**, диметилмалоната и каталитических количеств кислоты Льюиса Me_2AlCl в колбе из стекла пирекс приводит к раскрытию по Норришу типа I соединения **5-36** с последующим внутримолекулярным водородным сдвигом и образованием ациклического альдегида **5-37** с ω-аллилсилановым фрагментом. Затем альдегид **5-37** вступает в конденсацию Кнёвенагеля с диметилмалонатом, образуя диэфир **5-38**, с последующей катализируемой кислотой Льюиса силаеновой реакцией. Конечный продукт реакции – *транс*-1,2-дизамещенный циклопентан **5-39** – получен с очень хорошей диастереоселективностью [13] (схема 5.8).

Эта же группа разработала еще одно интересное фотохимически индуцированное домино-превращение. Так, облучение енаминокарбальдегидов **5-40a** или **5-40b** в присутствии эфира акриловой кислоты **5-41a** или акрилонитрила **5-41b** приводит к хинолизидинам **5-45a** и **5-45b** или



Опыт	5-40	n	5-41	R	5-45/5-46	*dr*	Выход, %
1	**a**	1	**a**	CO_2tBu	**a**	63.8:1	60
2	**a**	1	**b**	CN	**b**	86.3:1	48
3	**b**	2	**a**	CO_2tBu	**c**	32.2:1	68
4	**b**	2	**b**	CN	**d**	69.3:1	41

Схема 5.9. Последовательность фотохимическое циклоприсоединение/циклизация иминиевого иона, приводящая к хинолизидинам и их аналогам

пиридо[1,2-*a*]азепинам **5-45c** и **5-45d** соответственно с высокой стереоселективностью [14] (схема 5.9). Были обнаружены только очень маленькие количества соответствующих диастереомеров **5-46a–d**.

Можно предположить, что при облучении таутомер **5-40-II** вступает в реакцию высокорегиоселективного [2+2]-циклоприсоединения с алкеном **5-41**, давая в качестве интермедиата циклобутан **5-42**. Последующая ретроальдольная реакция и образование полуацеталя приводят к соединению **5-44** через интермедиат **5-43**. После прибавления кислоты Льюиса ($BF_3 \cdot Et_2O$) происходит циклизация, приводящая к желаемым продуктам.

Следует отметить, что избыток алкена должен быть отогнан при пониженном давлении, прежде чем будет добавлена кислота Льюиса, чтобы избежать полимеризации.

5.3. Комбинации фотохимической и радикальной реакций

Фотохимически генерированные радикалы могут подвергнуться обычным радикальным реакциям. В этих преобразованиях катион-радикал, образованный посредством фотоиндуцированного электронного переноса (PET), дает нейтральный радикал путем простого отщепления протона (схема 5.10). Так, облучение смеси энантиомерно чистого (5*R*)-5-ментилокси-2,5-дигидрофуран-2-она **5-47**, анилина **5-48** и бензо-

5-47 + **5-48a–e**

5-49, hν, MeCN, к.т.

5-50a–e + **5-51a–e**

Опыт	5-48	R^1	R^2	R^3	5-50/ 5-51	Выход, % 5-50	5-51
1	a	H	H	H	a	74	3
2	b	H	H	Me	b	60	2
3	c	Me	H	H	c	78	3
4	d	H	Me	Me	d	64	4
5	e	H	$-(CH_2)_2-$		e	53	3

Схема 5.10. Синтез производных хинолина

Схема 5.11. Предполагаемый механизм фотохимической реакции соединений **5-47** и **5-53**

фенонового производного **5-49** в качестве сенсибилизатора в присутствии ацетона (как сообщалось Хоффманом и сотр.) приводит к энантиомерно чистым 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам типа **5-50** и **5-51** с умеренными выходами (схема 5.10) [15].

Согласно предложенному механизму, катион-радикал **5-52** изначально образуется в ходе PET-процесса при взаимодействии с кетоном Михлера **5-49** в возбужденном состоянии. Затем отщепление протона приводит к образованию аминоалкильного радикала **5-53,** который при взаимодействии с соединением **5-47** дает оксоаллильный радикал **5-54** (схема 5.11). Далее следуют внутримолекулярное присоединение в *орто*-положение электроноизбыточного ароматического кольца, приводящее к интермедиату **5-55**, и реароматизация с использованием ацетона в качестве окислителя.

Схема 5.12. Синтез производных стероидов

Полученный радикал **5-56** может отщепить атом водорода от анилина **5-48**, снова образуя аминоалкильный радикал **5-53**.

Недавно Маттей и сотр. сообщили о нескольких родственных фотохимически индуцированных домино-процессах в синтезе стероидов [16]. В этих случаях первоначально возникающий катион-радикал стабилизируется образованием оксениевого иона. Например, облучение диастереомерной смеси рацемических силиленольных эфиров **5-57** в присутствии 9,10-дицианоантрацена (DCA) как сенсибилизатора приводит к двум соединениям **5-59** и **5-60** с общим выходом 27%. (схема 5.12).

Одна из наиболее известных и широко используемых в фотохимических синтетических процессах – реакция Патерно–Бюхи [17]. Это превращение также было применено в качестве основы домино-процессов различными исследовательскими группами. Агоста и сотр. разработали методику, по которой тетразамещенные фураны типа **5-65** могут быть синтезированы из субстратов **5-61** и **5-62** (схема 5.13) [18].

Предполагается, что первый бирадикал **5-63** формируется присоединением алкена **5-62** к фотохимически возбужденному дикетону **5-61**. Последующая циклизация с участием тройной связи приводит к образованию α-ацил-α,β-ненасыщенного карбена **5-64**. Затем карбеновый фрагмент подвергается финальному 6π-электроциклическому замыканию цикла с участием карбонильной группы, давая желаемый фуран **5-65**.

Более современный подход исследовательской группы Ламберта дает возможность получения замещенных тетрагидрооксепинов **5-70** (схема 5.14) [19]. В этом случае облучение исходных соединений **5-66** и **5-67** также приводит не к ожидаемым оксетанам, а к бирадикалу **5-68**. Последующее расщепление циклопропильного фрагмента дает новый бирадикал **5-69**, который подвергается радикальной рекомбинации, образуя тетрагидрооксепины **5-70** с относительно невысокими выходами и селективностью.

hv[a]
бензол. к.т

5-61 5-62 5-63 5-64

~85%

5-65

[a] >340 нм, 450 Вт, ртутная лампа среднего давления, стекло пирекс, фильтр из уранового стекла.

Схема 5.13. Фотохимически индуцированный синтез тетразамещенных фуранов

hv (ртутная лампа среднего давления), Na_2CO_3, бензол, к.т.

5-66 5-67 5-68

a: R = Ph
b: R = pMeOC_6H_4

5-71a' (6%) 5-70 5-69

a: R^1 = Ph, R^2 = H (27%)
b: R^1 = pMeOC_6H_4, R^2 = H (40%)
b': R^1 = H, R^2 = pMeOC_6H_4 (12%)

Схема 5.14. Синтез тетрагидрооксепинов

Реакция Норриша–Яна [20] основана на фотохимическом возбуждении кетонов, сопровождаемом внутримолекулярным переносом водорода с образованием радикалов. Вессиг и коллеги применили эту методику для получения функционализированных циклопропилкетонов **5-75** из соединения **5-72** (схема 5.15) [21]. Используемое исходное соединение содержит уходящую группу при атоме углерода, соседнем с карбонильной группой. Таким способом образованный бирадикал **5-73** подвергается быстрому элиминированию, давая новый бирадикал **5-74**, который затем циклизуется, превращаясь в целевой продукт. Аналогично, соединения **5-76** и **5-78** были превращены в продукты **5-77** и **5-79** соответственно. Все реакции протекают с высокими выходами.

(1)

5-72: Ph–C(O)–CH(OMs)–CH₂CH₂CN

hν (>300 нм, 150 Вт, ртутная лампа высокого давления, стекло пирекс), 1-метил-1H-имидазол, CH_2Cl_2, к.т.

–H•

[5-73] OH, Ph, •, OMs, •, CN

–HOMs

[5-74] O, Ph, •, •, CN

65%

5-75: Ph, O, CN

(2)

5-76: O, Ph, OTs

hν (>300 нм, 150 Вт, ртутная лампа высокого давления, стекло пирекс), 1-метил-1H-имидазол, CH_2Cl_2, к.т.

80%

5-77: O, Ph, H, H

(3)

5-78: O, Ph, R, OTs

a: R = CH_2
b: R = NTs
c: R = O

hν (>300 нм, 150 Вт, ртутная лампа высокого давления, стекло пирекс), 1-метил-1H-имидазол, CH_2Cl_2, к.т.

5-79: O, Ph, H, H, R

a: R = CH_2 (86%)
b: R = NTs (78%)
c: R = O (74%)

Схема 5.15. Фотохимический синтез функционализированных циклопропилкетонов

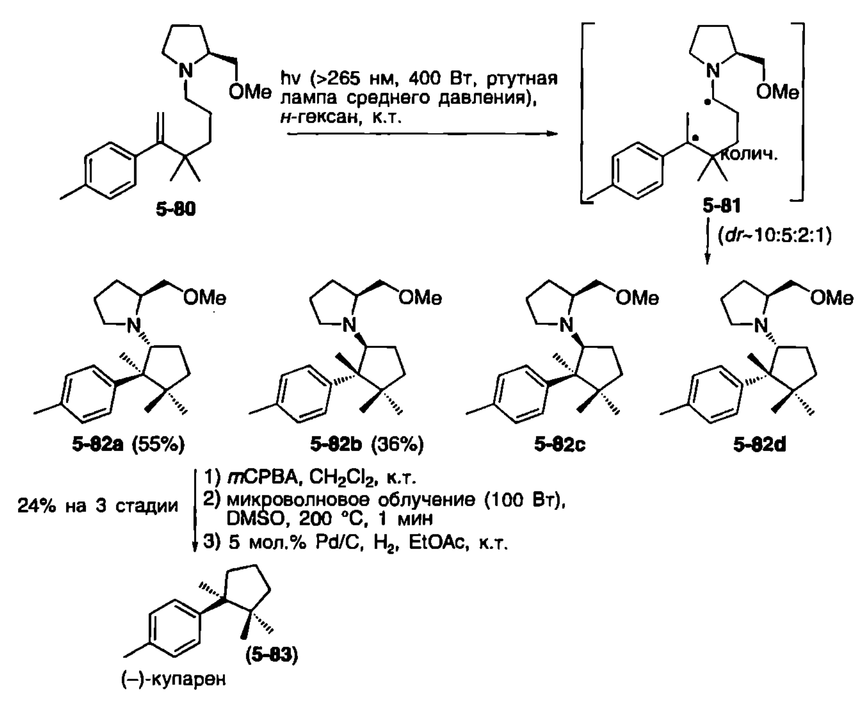


Схема 5.16. Синтез (–)-купарена (**5-83**)

Группа Грейнджера разработала асимметрический подход к синтезу (–)-купарена (**5-83**) [22], используя другой тип фотоиндуцированного образования бирадикалов (схема 5.16) [23]. Так, при облучении полученного из (*S*)-пролина производного **5-80** первоначально образуется соединение **5-81**, которое впоследствии циклизуется с почти количественным выходом, давая смесь четырех возможных диастереомеров **5-82a–d** в соотношении приблизительно 10:5:2:1. Два преобладающих изомера могут быть выделены колоночной хроматографией, причем изомер **5-82a** был получен с выходом 36%, а желаемый продукт **5-82b** – с выходом 55%; последний затем был превращен в природный продукт **5-83** с выходом 24% в расчете на три стадии.

Последний пример, который будет обсуждаться в этом разделе, – это домино-процесс β-фрагментация/отщепление водорода, разработанный Суаресом и сотр. [24]. Помимо других подобных примеров, о которых сообщалось той же группой [25], образование соединения **5-91** из субстрата **5-84** (схема 5.17) – это, вероятно, самый примечательный факт из-за сходства **5-91** с природным соединением лимонином (**5-92**) [26].

hν ((100 Вт, лампы накаливания с вольфрамовой нитью $Hg(OAc)_2$, I_2, 10 атм. O_2 циклогексан, 40–45 °C

C_8H_{17} HO H **5-84** · **5-85** · **5-86** · O_2 · **5-87** (13%) · I_2, $-IO^{\bullet}$ · **5-88** · **5-89** · HO **5-90** · **5-91** (56%) · лимонин (**5-92**)

Схема 5.17. Фотохимические превращения соединения **5-84**

Облучение видимым светом полуацеталя **5-84** в присутствии $Hg(OAc)_2$, иода и молекулярного кислорода приводит к алкокси-радикалу **5-85**. Далее последовательность β-фрагментация/окисление в пероксид приводит к соединению **5-88** через промежуточный радикал **5-86**. Пероксид **5-88** затем реагирует с иодом, давая алкокси-радикал **5-89** и, кроме того, благодаря переносу водорода – радикал **5-90**. Улавливание последнего замыканием кольца приводит к соединению **5-91** с удовлетворительным выходом 56% наряду с побочным продуктом **5-87**.

5.4. Комбинации фотохимической и перициклической реакций

Среди фотохимических/перициклических домино-процессов последовательности, включающие в себя предварительную енолизацию и приводящие к реакционноспособным гидрокси-*о*-хинодиметанам, которые могут быть впоследствии уловлены диенофилами в ходе внутри- или межмолекулярной реакции Дильса–Альдера, являются синтетически наиболее изящными и эффективными домино-реакциями этого типа. Их возможности в построении сложных молекул были продемонстрированы Бартоном и Квинкертом, а позже Краусом [27], Мурси и Венугопаланом [28], которые, как и Бах [29a], использовали энантиоселективный подход. Кроме того, группа Николау разработала удобный подход к синтезу замещенных тетралинов **5-96** и **5-99** с использованием ароматических альдегидов типа **5-93** или **5-97** в качестве субстрата (схема 5.18) [29b]. В реакции альдегида **5-93** происходит

Схема 5.18. Общая стратегия синтеза бензаннелированных соединений из бензальдегидов фотогенерированием и улавливанием гидрокси-*о*-хинодиметанов

Таблица 5.1. Синтез тетралинов межмолекулярным улавливанием гидрокси-*о*-хинодиметанов

Опыт	Альдегид	Диенофил	Продукт	*dr*[b]	Выход, %[a]
1				ca. 8:1	71
2				ca. 3:1	83
3				ca. 9:3:1	84
4					95
5					83
6					75

[a] Условия реакции: hν (450 Вт ртутная лампа среднего давления, пирекс), толуол, комнатная температура.
[b] Показаны преобладающие диастереомеры.

межмолекулярное циклоприсоединение образующегося *о*-хинодиметана **5-94** с алкеном **5-95**, тогда как в случае соединения **5-97** – внутримолекулярная реакция в интермедиате **5-98**.

В таблице 5.1 представлены шесть примеров, которые показывают, что наличие функциональных групп не мешает протеканию данной реакции и что межмолекулярная реакция Дильса–Альдера (путь А), как и внутримолекулярная (путь В), приводит к хорошим выходам и очень высокой селективности процесса.

Николау и сотр. использовали этот подход для синтеза хамигеранов А и В [30] и некоторых их эпимеров [29, 31]. Группа Крауса преуспела в синтезе противоопухолевого препарата подофиллотоксина **5-103** из субстрата **5-100** [32] (схема 5.19) [33]. Метод позволяет обеспечить быстрый

hν (350 нм, пирекс)
бензол, к.т.

5-100

5-101

60%

несколько стадий

подофиллотоксин (5-103)

5-102

Схема 5.19. Синтез подофиллотоксина (5-103) последовательностью реакций фотоенолизация/реакция Дильса–Альдера

доступ к центральному ядру **5-102** через промежуточно образующееся соединение **5-101**.

Наир и сотр. сообщили о еще одной фотоиндуцированной последовательности 1,5-водородный сдвиг/двойная реакция Дильса–Альдера, приводящей к замещенным ароматическим соединениям [34]. Аналогично, группа Шеридана разработала фотоиндуцированную двойную [6π+2π]-циклизацию, генерирующую тетрациклоундекадиены [35], в то время как группа Диттами сообщила о нескольких интересных домино-процессах фотоциклизация/перициклическая реакция веществ типа **5-104**, которые представлены на схеме 5.20 [36].

Группа Накатани представила фотохимически индуцированную циклизацию, использующую систему, в которой генератор карбена и карбеновая «ловушка» объединены в одной молекуле [37]. Так, облучение соединения **5-105** приводит в ходе циклизации к образованию промежуточного карбена **5-106**, который подвергается внутримолекулярному улавливанию перициклической 6π-электроциклизацией, давая продукт **5-107** с очень хорошим выходом (95%) (схема 5.21).

Наконец, примечательна разработанная Штольцем и сотр. [38] комбинация индуцированной светом реакции Вольфа диазокетона (например, **5-108**) с термической перегруппировкой Коупа, индуцированным светом распадом типа I по Норришу и рекомбинацией (схема 5.22). В этом случае облучение диазокетона **5-108** светом с длиной волны 254 нм в фотореакторе приводит к бициклическому соединению **5-112** с выходом 72%. В качестве

один цикл;
два стереогенных центра
X = S или O

три цикла;
шесть стереогенных центров
X = S или O

два цикла;
три стереогенных центра
X = S или O

5-104

X = S

X = O

три цикла;
шесть стереогенных центров

три цикла;
шесть стереогенных центров

Схема 5.20. Фотоиндуцированные циклизации соединений **5-104**

a)

95%

5-105

5-106

5-107

а) hν (365 нм, пирекс), бензол, к.т.

Схема 5.21. Последовательность фотоциклизация/электроциклизация в синтезе соединения **5-107**

интермедиата в данной реакции из **5-109** образуется соединение **5-110**, которое при длительном облучении подвергается фрагментации типа I по Норришу, давая аллильный радикал **5-111**. Быстрая рекомбинация этого

Схема 5.22. Домино-процесс реакция Вольфа/перегруппировка Коупа/фрагментация типа I по Норришу/рекомбинация

радикала приводит затем к бициклу **5-112**. Стоит отметить, что высокая диастереоселективность 1,3-миграции ацильной группы приводит к конденсированному бицикло[3.3.0]октану **5-112** в виде единственного изомера.

5.5. Домино-процессы, включающие две фотохимические реакции

Фотохимическое *мета*-циклоприсоединение аренов и алкенов, в котором образуются три связи С–С, является эффективной последовательностью для синтеза сложных молекул [39]. Фотоприсоединение на основе простых субстратов протекает с почти количественными выходами. Этот процесс применялся Вендером и сотр. для синтеза природных соединений, таких как силфены, субергоргиевые кислоты, граянотоксин, и ретигераниевая кислота (**5-116**) [40]. *мета*-Фотоприсоединение энантиомерно чистого замещенного бензола **5-113** приводит к ангулярному аннелированию трициклопентановой системы **5-114**, которая после присоединения формамида дает триквинан **5-115** на второй фотохимической стадии с раскрытием винилциклопропанового фрагмента. Сложная пентациклическая ретигераниевая кислота (**5-116**) может затем быть получена из триквинана **5-115** в несколько стадий [40b]. Этот процесс включает в себя внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера для об-

hν, фильтр из стекла викор, cHx

72% (два изомера)

5-113

5-114

hν, фильтр из стекла пирекс
$HCONH_2$, $MeCO_2Me$
tBuOH

несколько стадий

HO_2C

$H_2N(O)C$

Ретигераниевая кислота (5-116)

5-115

Схема 5.23. Синтез ретигераниевой кислоты (**5-116**) фотохимическим *мета*-циклоприсоединением

разования полициклической системы с аннелированными 5- и 6-членным циклами (схема 5.23).

5.6. Домино-процессы, сочетающие фотохимическую и катализируемую переходными металлами реакции

До настоящего времени в литературе описан только один пример комбинации реакций фотохимически индуцированного превращения с катализируемой переходным металлом реакцией. Этот hν/Pd^0-катализируемый процесс позволяет синтезировать пятичленные циклические γ-кетоэфиры **5-119** из 5-иодалкенов **5-117** в присутствии CO и спирта **5-118** в качестве нуклеофила (схема 5.24) [41]. Выходы продуктов в данной реакции достаточно высокие, и при этом могут использоваться различные замещенные иодоалкены.

Комацу и сотр. изучили механизм нового домино-процесса, показав, что имеет место взаимодействие двух реакционноспособных интермедиатов: радикалов и палладийорганических комплексов (схема 5.25). Предполагается, что под влиянием Pd^0-катализатора и света сначала происходит образование радикала **5-120**. Последующее присоединение CO приводит

Опыт	Субстрат 5-117	Нуклеофил 5-118	Продукт 5-119	Выход, %
1		nBuOH	OnBu	82
2		BnOH	OBn	83
3		EtOH	OEt	76
4	Ph	MeOH	OMe, Ph; *цис:транс* = 44:56	72
5		MeOH	OMe, H, H	78

Схема 5.24. Индуцированная Pd^0 и светом последовательность циклизация/карбонилирование

к ацильному радикалу **5-121**, который улавливается в процессе 5-*экзо*-триг-циклизации, после чего второе карбонилирование дает радикал **5-123** через промежуточное образование **5-122**. Этот радикал сочетается с частицами Pd^I, образуя ацил-палладиевый интермедиат **5-124**, который атакуется нуклеофилом R^2OH **5-118**, давая конечный продукт **5-119** с восстановительным элиминированием Pd^0.

До настоящего времени в литературе не было обнаружено ни одного примера комбинации фотохимически индуцированных превращений с реакциями окисления–восстановления или с ферментативными процессами.

Схема 5.25. Предложенный механизм индуцированной Pd и светом последовательности домино-реакций

Литература

1. (a) A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139–1140;
(b) B. Basler, O. Schuster, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9798–9808;
(c) M. Kemmler, E. Herdtweck, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4582–4595.
2. (a) J. Mattay, *Synthesis* **1989**, 233–252; (b) G. J. Kavamos, *Fundamentals of Photoinduced Electron Transfer*, VCH, New York, **1993**.
3. (a) R. A. Neunteufel, D. R. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4080–4081;
(b) T. Majima, C. Pac, A. Nakasone, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4499–4508;
(c) S. L. Mattes, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7356–7361; (d) U. Hoffmann, Y. Gao, B. Pandey, S. Klinge, K.-D. Warzecha, C. Krüger, H. D. Roth, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10358–10359; (e) C. Heinemann, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1129–1130.
4. H. Ishii, R. Yamaoka, Y. Imai, T. Hirano, S. Maki, H. Niwa, D. Hashizume, F. Iwasaki, M. Ohashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9501–9504.
5. (a) C. Pac, A. Nakasone, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc*, **1977**, *99*, 5806–5808; (b) T. Asanuma, T. Gotoh, Y. Tsuchida, M. Yamamoto, Y. Nishijima, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1977**, 485–486.
6. S. L Mattes, S. Farid, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7356–7361.
7. (a) W. H. Gerwick, W. Fenical, N. Fritsh, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 145– 148;
(b) W. H. Gerwick, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 22–27.

8. (a) C. Heinemann, X. Xing, K.-D. Warzecha, P. Ritterskamp, H. Görner, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2167–2176; (b) K.-D. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 109–112; (c) K.-D. Warzecha, X. Xing, M. Demuth, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 2065–2076; (d) C. Heinemann, M. Demuth, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1129–1130; (e) V. Rosales, J. Zambrano, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1798–1802.

9. (a) X. Xing, M. Demuth, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 537–544; (b) X. Xing, M. Demuth, *Synlett* **1999**, 987–990.

10. R. Ling, M. Yoshida, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439–4449.

11. (a) M. Fleming, R. Basta, P. V. Fisher, S. Mitchell, F. G. West, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1626–1629; родственные последовательности см: (b) F. G. West, P. V. Fisher, A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1595- 1597; (c) F. G. West, D. W. Willoughby, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3796–3797.

12. (a) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2165–2167; (b) G. Büchi, J.A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 540–545; (c) L. F. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 828–841.

13. L. F. Tietze, J. R. Wünsch, *Synthesis* **1990**, *11*, 985–990.

14. L. F. Tietze, J. R. Wünsch, M. Noltemeyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2081–2099.

15. (a) S. Bertrand, N. Hoffmann, J.-P. Pete, V. Bulach, *Chem. Commun.* **1999**, 2291–2292; (b) S. Bertrand, N. Hoffmann, S. Humbel, J. P. Pete, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8690–8703.

16. (a) J. O. Bunte, S. Rinne, J. Mattay, *Synthesis* **2004**, 619-633; (b) H. Rinderhagen, J. Mattay, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 851–874.

17. (a) E. Paterno, G. Chieffi, *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341–361; (b) G. Buchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.

18. A. K. Mukherjee, P. Margaretha, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3388–3391.

19. C. Yong Gan, J. N. Lambert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2363–2372.

20. (a) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 168–177; (b) P. J. Wagner, *Top. Curr. Chem.* **1976**, *66*, 1–52; (c) P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 83–91; (d) P. J. Wagner, B.-S. Park, in: *Organic Photochemistry* (Ed.: A. Padwa), Marcel Dekker Inc., New York–Basel, **1991**, p. 227; (e) P. J. Wagner, in: *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (Eds.: W. M. Horspool, P. S. Song), CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, **1995**, p. 449.

21. P. Wessig, O. Mühling, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 865–893.

22. Другие полные синтезы на основе домино-процессов см.: T. Cohen, T. Kreethadumrongdat, X. Liu, V. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3478–3483.

23. (a) R. S. Grainger, A. Patel, *Chem. Comm.* **2003**, 1072–1073; родственные примеры см.: (b) F. D. Lewis, G. D. Reddy, D. M. Bassani, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6468–6469; (c) F. D. Lewis, G. D. Reddy, D. M. Bassani, S. Schneider, M. Gahr, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 597–605.

24. A. Boto, R. Freire, R. Hernández, E. Suárez, M. S. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2975–2981.

25. A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, C. Betancor, M.S. Rodríguez, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8209–8217.

26. Обзоры: (a) D. L. Dreyer, in: *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Vol. 26* (Ed.: L. Zechmeister), Springer-Verlag, Wien, **1968**, pp. 190–244; (b) D. A. H. Taylor, in: *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Vol. 45* (Ed.: W. Herz, H. Grisebach, G. W. Kirby), Springer-Verlag, Wien, 1984, pp. 1–102; (c) J. D. Connolly, K. C. Overton, J. Polonsky, in: *Progress in Phytochemistry, Vol. 2* (Eds.: L. Reinhold, Y. Liwschitz), Interscience, London, **1970**, pp. 385–484.

27. (a) G. A. Kraus, L. Chen, *Synth. Commun.* **1993**, *14*, 2041–2049; (b) G.A. Kraus, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2770–2773.

28. J. N. Moorthy, P. Mal, N. Singhal, P. Venkatakrishnan, R. Malik, P. Venugopalan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69,* 8459–8466.

29. (a) B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2004,** *10,* 2179–2189; (b) K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001,** *40,* 3675–3678.

30. K. D. Wellington, R. C Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000,** *63,* 79–85.

31. K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 3679–3683.

32. T. W. Doyle, in: *Etoposide (VP-16) Current Status and New Developments,* Academic Press, New York, **1984**.

33. G. A. Kraus, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1992**, *57,* 2922–2925.

34. V. Nair, G. Anilkumar, C. N. Jayan, N. P. Rath, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 2437– 2440.

35. W. Chen, K. Chaffee, H.-J. Chung, J. B. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118,* 9980–9981.

36. J. P. Dittami, X. Y. Nie, H. Nie, H. Ramanathan, C. Buntel, S. Rigatti, J. Bordner, D. L. Decosta, P. Williard, *J. Org. Chem.* **1992**, *57,* 1151–1158.

37. K. Nakatani, K. Adachi, K. Tanabe, I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121,* 8221– 8228.

38. R. Sarpong, J. T. Su, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125,* 13624–13625.

39. (a) A. Gilbert, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52,* 2669–2682; (b) D. Bryce-Smith, *Pure Appl Chem.* **1973**, *34,* 193–212; (c) J. Mattay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 825–849; (d) P. A. Wender, L. Siggel, J. M. Nuss, *Org. Photochem.* **1989**, *10,* 357–473.

40. (a) P. A. Wender, R. Ternansky, M. deLong, S. Singh, A. Olivero, K. Rice, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62,* 1597–1602; (b) P. A. Wender, S. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31,* 2517–2520.

41. I. Ryu, S. Kreimerman, F. Araki, S. Nishitani, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124,* 3812–3813.

6 Домино-реакции, катализируемые переходными металлами

Превращения, катализируемые переходными металлами, имеют огромное значение в синтетической органической химии [1]. Это отражает также увеличивающееся число домино-процессов, начинающихся с таких реакций. В частности, в последние годы, благодаря реакции Хека [2], получили поразительное развитие Pd-катализируемые домино-превращения, из которых наиболее употребительны реакции арилгалогенидов или -трифлатов, а также алкенилгалогенидов или -трифлатов с алкенами или алкинами. Они комбинируются с другой реакцией Хека или кросс-сочетанием [3], таким как реакции Сузуки, Стилле и Соногаширы. Кроме того, опубликовано несколько примеров с применением в качестве второй стадии реакции Цудзи–Троста [1b, 4],[1] карбонилирования, перициклической или альдольной реакции.

Подобным образом в качестве первой стадии используются реакции кросс-сочетания, за которыми следует Pd-катализируемое превращение или другая реакция.

Некоторые Pd-катализируемые домино-процессы начинаются с реакции Цудзи–Троста, палладирования алкинов или алленов [5], карбонилирования [6], аминирования [7], или Pd(II)-катализируемой реакции типа Вакер-процесса [8]. Новым знаменитым примером является эффективный энантиоселективный синтез витамина E [9].

В этой главе два раздела посвящены родию и рутению. Два основных процесса с использованием родия – это, во-первых, образование 1,3-диполей из диазосоединений с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением [10] и, во-вторых, гидроформилирование [11]. Домино-реакции, катализируемые рутением, в большинстве случаев основаны на метатезисе [12], причем чаще всего используют катализаторы Груббса I и II.

В последнем разделе этой главы будет обсуждаться использование в домино-процессах остальных переходных металлов, включая кобальт, никель, медь, титан и железо.

В домино-реакциях, катализируемых переходными металлами, часто применяют более одного катализатора. В определении и классификации

[1] В русскоязычной литературе встречается также как реакция Тсуи–Троста.

домино-реакций по Титце не делается различия между превращениями с использованием одного или более катализаторов на основе переходных металлов для разных стадий, при условии что последние происходят в хронологически определенном порядке. Поли с сотр. [13] различают эти процессы, называя их «чистыми домино-реакцями» (состоят из одного каталитического цикла, направляемого одной каталитической системой) или «псевдо-домино-реакциями». Последние подразделяются на реакции типа I, которые состоят из одного или более независимых каталитических циклов с применением одного катализатора, и реакции типа II с применением двух или более разных катализаторов.

Такое межтиповое различие в настоящей книге применяться не будет главным образом потому, что оно усложняет классификацию и в нем нет необходимости, поскольку главное внимание обращается на субстраты и продукты. Этот аргумент применим также и к ферментативным превращениям [12d, 14], в которых могут использоваться одна ферментная система с одним ферментом или разные независимые ферментные системы с одним или более ферментами. В природе, как и в некоторых используемых в органическом синтезе ферментативных домино-реакциях, применяется смесь разных ферментов, катализирующих независимые циклы.

6.1. Превращения, катализируемые палладием

Палладий имеет то преимущество, что он совместим со многими функциональными группами, и потому является идеальным катализатором многих домино-реакций. Во всех процессах этого типа необходима согласованность реакционной способности функций, участвующих на разных этапах. Это можно осуществить, используя, например, разную реакционную способность арилиодидов и арилбромидов или винилбромидов по сравнению с арилбромидами. Известным примером такого подхода является синтез эстрадиола **6/1-5**, осуществленный Титце с сотр., которые использовали две реакции Хека. Исходный замещенный анизол **6/1-1** был превращен по реакции Хека с производным индена **6/1-2** в продукт **6/1-3** [15]. Это превращение происходит исключительно по винилбромидному фрагменту исходного **6/1-1**. Во второй реакции Хека продукт **6/1-3** был превращен в соединение **6/1-4**, из которого в три стадии был получен энантиомерно чистый эстрадиол (**6/1-5**) (схема 6/1.1).

Другой возможностью дифференциации является преимущество в образовании циклов разной величины на разных стадиях, как в превращении соединения **6/1-6**, при котором на первой стадии возможно образование четырех- или шестичленного цикла.

Так, одним из первых примеров домино-последовательности двух успешных реакций Хека является образование бициклического соединения **6/1-7** из ациклического предшественника **6/1-6**, осуществленное Оверманом

6/1-1 + 6/1-2 → (Pd⁰, 85%) → 6/1-3 → (Pd⁰, 99%) → 6/1-4 → (3 стадии) → 6/1-5

Схема 6/1.1. Синтез энантиомерно чистого эстрадиола (6/1-5)

6/1-6 → (3 мол.% $[Pd(PPh_3)_4]$, 2 экв. NEt_3, MeCN, 82 °C; 76%) → 6/1-7

6/1-6 → (3 мол.% $[Pd(PPh_3)_4]$, 2 экв. NEt_3, MeCN, 82 °C, 12 ч; 76%) → 6/1-9

6/1-10 → (5 мол.% $Pd(OAc)_2$, толуол, 110 °C) → [6/1-11] → [6/1-12] → (72%) → 6/1-13

Схема 6/1.2. Образование полициклических соединений

с сотр. [16]. Впоследствии Негиши было показано, что, исходя из соединения **6/1-8**, таким же путем может быть построено несколько колец, как в продукте **6/1-9** [17].

Разнообразие продуктов может быть увеличено использованием процесса анионного захвата промежуточных соединений палладия, что интенсивно использовалось Григгом с сотр. [18].

Трост с сотр. показали, что одной из продуктивных сторон Pd-катализируемых домино-реакций является циклоизомеризация енинов и алленов [19]. Так, при использовании $Pd(OAc)_2$ превращение диенина **6/1-10**, в котором последней стадией является реакция Дильса–Альдера интермедиата **6/1-12**, привело к продукту **6/1-13** с выходом 72% (схема 6/1.2).

6.1.1. Реакция Хека

6.1.1.1. Домино-реакции Хека

Стерически перегруженные тетразамещенные алкены могут обладать заметной способностью изменять свойства при облучении ультрафиолетовым светом [20]. Поэтому они являются интересным классом соединений для создания органических переключателей и реверсивных оптических запоминающих сред. Титце с сотр. [21] с помощью двух процессов Хека, используя в качестве субстратов арилбромиды **6/1-14a–f**, содержащие тройную связь и фрагмент аллилсилана, синтезировали с высокими выходами и при полном контроле конфигурации образующейся двойной связи широкий ряд соединений типа **6/1-16.** Лучшие результаты были достигнуты при использовании катализатора Германа–Беллера **6/1-15** [22]. Можно предположить, что соединения палладия **6/1-18**, **6/1-19** и **6/1-20** являются интермедиатами, причем в последнем аллилсилановый фрагмент ответственен за селективность образования третичного стереогенного центра (схема 6/1.3). Таким образом, Титце с сотр. показали, что неудобство, связанное с образованием смеси изомеров по двойной связи, которое присуще реакциям Хека с участием алкенов, имеющих α- и α′-атомы водорода, можно обойти, применяя аллилсиланы [23]. В таких случаях элиминирование Pd–H из промежуточного Pd-комплекса высокостереоселективно. Соединение (*E*)-**6/1-16** при облучении ртутной лампой высокого давления дает смесь 1:1 (*Z*)- и (*E*)-изомеров.

Подход с использованием двух реакций Хека может быть также применен для получения новых гетероциклических соединений, таких как **6/1-25** и **6/1-26** (схема 6/1.4) [24]. Так, катализируемая палладием реакция аллилбромида **6/1-21** и енамида **6/1-22** привела к смеси 1.2:1 соединений **6/1-23** и **6/1-24**, из которых во второй реакции Хека с использованием палладацена **6/1-15** были получены продукты **6/1-25** и **6/1-26** с общим выходом 44–49%. Этот синтез может быть также осуществлен как домино-процесс с применением смеси $Pd(OAc)_2$ и палладацена **6/1-15.**

Оверманом с сотр. [25] описан удобный синтез (+)- и (–)-скопадульцевой кислоты А **6/1-27** путем катализируемого палладием домино-процесса

R = *o*-толил **6/1-15**
a)

6/1-14a–f

		m		
		1	2	3
n	1	**6/1-14a**	**6/1-14b**	**6/1-14c**
	2	**6/1-14d**	**6/1-14e**	**6/1-14f**

6/1-16a–f: R = $SiMe_3$
6/1-17a–f: R = H

6/1-18 **6/1-19** **6/1-20**

Опыт	Субстрат	m/n	Условия	T, °C	Время, ч	*dr* для **6/1-16**	Выход **6/1-16** (**6/1-17**), %
1	**6/1-14a**	1/1	а	80	4.5	1.2:1	71 (3)
2	**6/1-14b**	2/1	а	95	22	1.3:1	66 (5)
3	**6/1-14c**	3/1	б	130	21	2.6:1	43 (3)
4	**6/1-14d**	1/2	а	80	15	4.5:1	62 (8)
5	**6/1-14e**	2/2	а	100	17	9.4:1	61 (18)
6	**6/1-14f**	3/2	б	130	21	20:1	43 (7)

Условия: а) $Pd(OAc)_2$, PPh_3, KOAc, Pr_4NBr, DMF. б) катализатор Германа–Беллера **6/1-15**, KOAc, Pr_4NBr, DMF.

Схема 6/1.3. Домино-реакции Хека соединений **6/1-14a–f**, имеющих терминальный аллилсилановый фрагмент

с участием (метиленциклогептен)иодида **6/1-33**. Из него, следуя ретросинтетическому анализу получения кислоты **6/1-27** из соединения **6/1-28**, генерируются циклы B, C и D скелета скопадулана, получаемого с выходом 90% в виде единственного стереоизомера. Синтез начинается с кетона **6/1-29**, который по методике Брауна и Мидланда [26] с помощью (*R*)-*B*-изопинокамфеил-9-борабицикло[3.3.1]нонана ((*R*)-альпин-борана) подвергается энантиоселективному восстановлению карбонильной группы, приводящему к соответствующему вторичному спирту с выходом 94% и *ee* 88%. Превращение этого спирта по группе CH_2OTBS в литиевое производное и взаимодействие последнего с амидом **6/1-30** дают соединение **6/1-31**. Перегруппировка Коупа соответствующего еноксисилана

6/1-21 + **6/1-22** → (5 мол.% $Pd(OAc)_2$, $n Bu_4NCl$, K_2CO_3, DMF, 20 °C; 63%) → **6/1-23** + **6/1-24** (**6/1-23**:**6/1-24** = 1.2:1)

6/1-24 → (4 мол.% палладацена **6/1-15**, $n Bu_4OAc$, DMF, MeCN, H_2O, кипяч.; 70–78%) → **6/1-25** + **6/1-26**

Схема 6/1.4. Двойная реакция Хека для синтеза гетероциклов

из **6/1-31** приводит далее к кетону **6/1-32**, из которого с использованием классических реакций получают соединение **6/1-33**. Домино-реакция Хека последнего протекает гладко и дает после десилилирования единственный тетрациклический спирт **6/1-34**. Для подавления миграции двойной связи в первоначально образующемся интемедиате необходимо добавление Ag_2CO_3. Далее путем семистадийного синтеза соединение **6/1-34** превращают в кетон **6/1-35**, который за восемь стадий дает целевой продукт **6/1-27** (схема 6/1.5).

Группа Сибасаки [27] разработала энантиоселективный полный синтез (+)-ксестохинона (**6/1-38**), использовав асимметрическую двойную реакцию Хека с BINAP в качестве хирального лиганда. Из соединения **6/1-36a** с $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ в присутствии (*S*)-BINAP с выходом 39% и *ee* 53% был получен пентациклический кетон **6/1-37**, который был превращен в ксестохинон **6/1-38** (схема 6/1.6). Интересно, что при второй реакции Хека осуществляется *эндо*-триг-подход вместо казалось бы более предпочтительной *экзо*-триг-реакции с образованием пятичленного цикла. Кий с сотр. [28] недавно сообщили об улучшении этого процесса при использовании в качестве субстрата трифлата **6/1-36b**. Они получили кетон **6/1-37** со значительно более высоким выходом и немного улучшенной энантиоселективностью.

Внутримолекулярная реакция Хека является подходящим методом синтеза циклических соединений всех типов – с обычными, средними и большими циклами [29]. При использовании ω-галогеналленов могут быть получены 20-членные циклы с выходами свыше 85%, однако в тех же условиях реакции выходы 13-членных циклов были только 18%. В согласии с этими данными находится наблюдение, что при Pd^0-катализируемом превращении субстрата **6/1-39** не происходит внутримолекулярная циклизация, а сначала в результате межмолекулярного образования связи С–С получается

(–)-скопадульцевая кислота А (**6/1-27**) **6/1-28** **6/1-29** **6/1-30** несколько стадий **6/1-31** a) **6/1-32** несколько стадий **6/1-33** b) **6/1-34** несколько стадий **6/1-35** несколько стадий **6/1-27**

$R^1 = H_2C{-}C(H_2){-}C(H_2){-}$(1,3-диоксолан-2-ил)

Условия реакции: a) LDA, 20% HMPA/THF, –78 °C, TMSCl, –78 °C → 0 °C, HCl/H_2O.
b) 30% $Pd(OAc)_2$, 60% PPh_3, Ag_2CO_3, THF, кипяч., TBAF, THF, к.т.

Схема 6/1.5. Синтез (–)скопадульцевой кислоты А (**6/1-27**)

псевдодимер **6/1-40**, который затем циклизуется, давая с выходом 54% 26-членный карбоцикл **6/1-41** (схема 6/1.7) [30].

Хорошо известно, что небольшие изменения в условиях реакции могут оказывать поразительное влияние на образующиеся продукты. Например, группа Хека [31] описала катализируемую палладием реакцию иодбензола **6/1-42** с 2 экв. дифенилацетилена **6/1-43** в присутствии трифенилфосфина

6/1-36a: X = Br: 5 мол.% $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, 15 мол.% (*S*)-BINAP, 2.2 экв. $CaCO_3$, 1.0 экв. цеолита, обработанного Ag, NMP, 80 °C, 4 сут.
6/1-36b: X = OTf: 2.5 мол.% $Pd_2(dba)_3$, 10 мол.% (*S*)-BINAP, PMP, толуол, 110 °C 10 ч (для **67a**).

ксестохинон (**6/1-36**)

39 %, *ee* 63% из **6/1-36a**
82 %, *ee* 68% из **6/1-36b**

Схема 6/1.6. Синтез ксестохинона (**6/1-38**)

и триэтиламина в качестве основания, которая привела к замещенному нафталину **6/1-44**. Дайкер с сотр. [32] использовали смесь 2:1 соединений **6/1-42** и **6/1-43** в присутствии *н*-Bu_4NBr и K_2CO_3 в качестве оснований и получили фенантрен **6/1-45** (схема 6/1.8). Кроме того, Какки с сотр. [33]

a) $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3, DMF, $n$$Bu_4NBr$, 110 °C, 16 ч

Схема 6/1.7. Синтез макроциклических соединений

(1) 6/1-42 + 2 экв. 6/1-43 → 2 мол.% $Pd(OAc)_2$, 4 мол.% PPh_3, NEt_3, $MeNO_2$, 100 °C, 3 сут; 47% → 6/1-44

(2) 2 экв. 6/1-42 + 6/1-43 → 5 мол.% $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3, $n$$Bu_4NBr$, DMF, 100 °C, 3 сут; 69% → 6/1-45

(3) 2 экв. 6/1-42 + 6/1-43 → 0.5 мол.% $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$, HCO_2H, NEt_3, MeCN, DMF, 80 °C, 6.5 сут; 87% → 6/1-46

(4) 2 экв. 6/1-42 + 6/1-43 → 5 мол.% $Pd(OAc)_2$, NaOAc, $n$$Bu_4NCl$ как источник хлора, DMF, 100 °C; 62% → 6/1-47 (15 примеров, включая гетероциклы)

Схема 6/1.8. Реакция соединений **6/1-42** и **6/1-43** при разных условиях

использовали те же условия, но добавляли формиат и получили трифенилэтен **6/1-46**.

Наконец, Ларок с сотр. [34] недавно опубликовали эффективный синтез 9-алкилиден- и 9-бензилиден-9*H*-флуоренов **6/1-47**, снова использовав в качестве субстратов соединения **6/1-42** и **6/1-43**. Лучшие результаты были достигнуты с ацетатом натрия и *н*-Bu_4NCl, которые позволили получить продукт **6/1-47** с выходом 62%. Предложенный механизм, предполагающий миграцию палладия с винильного на арильное положение [35], дан на схеме 6/1.9.

Де Мейере с сотр. разработали хороший пример, в котором в одном домино-процессе образуются три связи C–C [36]. Так, реакция диенина **6/1-48**

Схема 6/1.9. Предложенный механизм образования продукта 6/1-47 из соединений 6/1-42 и 6/1-43

с катализатором Германа–Беллера 6/1-15 приводит к соединению 6/1-50 в качестве единственного продукта (схема 6/1.10). Можно предположить, что интермедиатом является Pd-соединение 6/1-49.

Григг с сотр. [37] при Pd^0-катализируемом превращении субстратов типа 6/1-51 наблюдали другую циклотримеризацию, которая приводила к аннелированным нафталинам 6/1-52 (схема 6/1.11). Эта реакция может быть также осуществлена как двухкомпонентное превращение, включающее комбинацию внутри- и межмолекулярного процесса.

6/1-48 6/1-49 6/1-50 (48%) (единственный продукт)

Схема 6/1.10. Синтез тетрациклического производного циклопропана

10 мол.% $Pd(OAc)_2$, 20 мол.% PPh_3
1 экв. Ag_2CO_3, 1.5 экв. NaOCHO
MeCN, 80 °C

6/1-51a: X = NAc, Y = $C(CO_2Et)_2$
6/1-51b: X = $CH_2C(CO_2Et)_2$, Y = NSO_2Ph

6/1-52a: 2 ч (77%)
6/1-52b: 15 ч (60%)

Схема 6/1.11. Циклотримеризация соединений **6/1-51**

Та же группа [38] разработала и двойную реакцию Хека, которая далее заканчивалась алкилированием по Фриделю–Крафтсу с образованием из диенина **6/1-53** продукта **6/1-54** (схема 6/1.12); превращение включает атаку алкилпалладиевым(II) интермедиатом арильного или гетарильного фрагмента. Отметим, что формальное алкилирование по Фриделю–Крафтсу происходит как по электроноизбыточным, так и по электронодефицитным гетероароматическим циклам, а также по замещенным фенильным кольцам. Осуществлялись также комбинации одинарная реакция Хека/алкилирование по Фриделю–Крафтсу.

К настоящему времени описаны только двойные реакции Хека, хотя возможны также и тройные реакции Хека [39]. Взаимодействие алкиниларилиодида **6/1-55** с норборненом в присутствии $Pd(OAc)_2$, а также трифенилфосфана и триэтиламина в качестве оснований привело с выходом 40% к циклопропанированному производному норборнена **6/1-59** в виде единственного диастереомера (схема 6/1.13). Можно предположить, что сначала стереоселективно образуются молекулы алкенилпалладия **6/1-56**, которые вступают в реакцию Хека с норборненом, давая соединение **6/1-57** по *син*-типу, а далее получается циклопропанированный интермедиат **6/1-58**, теряющий HPdI.

Как свидетельствуют приведенные выше примеры, хотя катализируемая палладием внутримолекулярная полициклизация – надежно установленный процесс, существует также ряд случаев, когда первой стадией является межмолекулярная реакция. В этом отношении очень интересна описанная Танакой с сотр. [40] Pd^0-катализируемая домино-реакция алленов в присутствии иодбензола, которая, например, в случае соединения **6/1-60** привела к тетрациклическому продукту **6/1-61** с выходом 40%, позволив построить за одну последовательность три цикла (схема 6/1.14).

10 мол.% $Pd(OAc)_2$, 20 мол.% PPh_3
1 экв. Tl_2CO_3, толуол, 110 °C, 15 ч
46%

6/1-53 **6/1-54**

Схема 6/1.12. Двойная реакция Хека/реакция Фриделя–Крафтса

Схема 6/1.13. Тройная реакция Хека

Домингес с сотр. [41] использовали двукратную реакцию Хека для построения аннелированных гетероциклов **6/1-64a–c** из енамидов **6/1-63**, которые могут быть легко получены из соответствующих аминов **6/1-62a–c** и хлорангидрида *о*-иодбензойной кислоты (схема 6/1.15).

О другой двойной реакции Хека сообщили Пан с сотр. [42], которые синтезировали замещенные пирролины **6/1-67** из бисаллиламина **6/1-65** и бензилхлоридов **6/1-66** (схема 6/1.16).

Кий с сотр. [43] наблюдали необычное отдаленное влияние заместителя на энантиоселективность во внутримолекулярных домино-процессах Хека с образованием тетрациклических продуктов **6/1-69** и **6/1-72** из **6/1-68a–d** (схема 6/1.17). Энантиоселективность сильно меняется в зависимости от характера замещения; так, из соединений **6/1-68a** и **6/1-68c**, содержащих метильную группу, соответствующие продукты **6/1-69** и **6/1-71** получены с превосходной энантиоселективностью до 96%, в то время как с незамещенными или имеющими две метильные группы субстратами достигнуты значительно более низкие величины *ee*.

Схема 6/1.14. Межмолекулярная полициклизация

1) MeCHO

2) [2-iodobenzoyl chloride]

Br, H_2N, n

6/1-62a: n = 0
6/1-62b: n = 1
6/1-62c: n = 2

6/1-63

$Pd(OAc)_2$, PPh_3
Et_4NBr, K_2CO_3
DMF

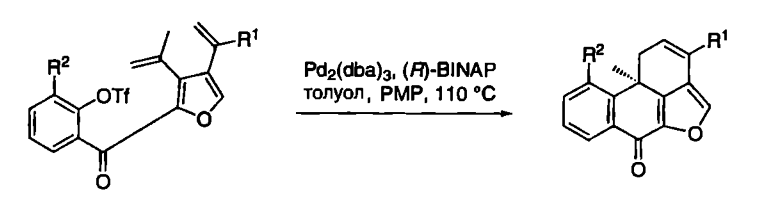
6/1-64a: 2 ч, 130 °C, (81%)
6/1-64b: 6 ч, 100 °C, (87%)
6/1-64c: 24 ч, 130 °C, (47%)

Схема 6/1.15. Синтез аннелированных гетероциклов

1 мол.% $Pd(OAc)_2$, $n Bu_3N$
DMF, 130 °C
47–76%

6/1-65 + **6/1-66** → **6/1-67**

Схема 6/1.16. Синтез пирролинов



6/1-68a: R^1 = Me, R^2 = H
6/1-66b: R^1 = R^2 = H
6/1-68c: R^1 = H, R^2 = Me
6/1-68d: R^1 = R^2 = Me

6/1-69: R^1 = Me, R^2 = H, 78%, *ee* 90% (*R*)
6/1-70: R^1 = R^2 = H, 83%, ee 71% (*R*)
6/1-71: R^1 = H, R^2 = Me, 71%, *ee* 96% (*R*)
6/1-72: R^1 = R^2 = Me, 68%, *ee* 71% (*R*)

Схема 6/1.17. Влияние характера замещения на знантиоселективность внутримолекулярной двойной реакции Хека

6.1.1.2. Процессы, включающие реакции Хека и кросс-сочетания

Комбинация реакции Хека и кросс-сочетания широко не использовалась. Однако имеются некоторые процессы, в которых за окислительным присоединением следуют *цис*-палладирование и далее реакция Сузуки, Стилле или Соногаширы. В этом подходе *цис*-палладирование алкинов протекает с достаточно высокой скоростью. Чаще всего первой стадией является внутримолекулярное превращение, использующее энтропийный эффект, хотя это и не является необходимым условием.

Трехкомпонентные Pd-катализируемые реакции сочетания бициклических олефинов (чаще всего используется норборнен) с арил- или винилгалогенидами и различными нуклеофилами интенсивно изучались в последние годы [44]. Новый подход в этой области включает комбинацию реакций Хека и Сузуки с использованием смеси фенилиодида, фенилбороновой кислоты и норборнадиендикарбоксилата Оптимизация условий привела к получению с выходом 84% желаемого дифенилнорборнендикарбоксилата [45]. Могут быть использованы также замещенные фенилиодиды и фенилбороновые кислоты, хотя вариации норборненового фрагмента сильно лимитированы.

Косси и сотр. описали комбинацию реакций Хека и Сузуки–Миямы с использованием инамидов и бороновых кислот для получения производных изоиндола и 7-азаизоиндола [46]. Например, взаимодействие соединений **6/1-73** и **6/1.74** в присутствии $Pd(OAc)_2$ в качестве катализатора привело к азаизоиндолу **6/1-75** с выходом 65% (схема 6/1.18).

Ан, Ким и сотр. для получения 4-алкилиден-3-арилметилпирролидинов **6/1-77** использовали реакцию Хека винилбромида **6/1-76** в присутствии арилбороновой кислоты [47] (схема 6/1.19). Как предполагается, промежуточно образующиеся алкилпалладиевые частицы стабилизированы благодаря координации с одним из атомов кислорода N-сульфонильного фрагмента, что может затруднить элиминирование Pd–H и тем самым создает возможность для протекания реакции Сузуки.

Недавно Ларок и сотр. использовали домино-процесс реакция Хека/реакция Сузуки для синтеза множества аналогов тамоксифена [48]

Схема 6/1.18. Синтез азаизоиндолов

кат. Pd^0, $ArB(OH)_2$
Na_2CO_3, THF/H_2O, 80 °C
49–92%

6/1-76 → 6/1-77

Схема 6/1.19. Синтез пирролидинов

(схема 6/1.20). Эти авторы использовали трехкомпонентную реакцию сочетания легкодоступных арилиодидов, интернальных алкинов и арилбороновых кислот с образованием ожидаемых тетразамещенных олефинов с хорошими выходами. Например, обработка смеси фенилиодида, алкина **6-1/78** и фенилбороновой кислоты каталитическим количеством $PdCl_2(PhCN)_2$ дает 1,1,2-трифенилпропен **6-1/79** с выходом 90%. В этом процессе могут быть также использованы замещенные арилиодиды и гетероароматические бороновые кислоты. Можно предположить, что после катализируемого Pd^0 окислительного присоединения арилиодида происходит *цис*-карбопалладирование интернального алкина с образованием винильного палладиевого интермедиата. Последний далее реагирует с ат-комплексом арилбороновой кислоты в процессе трансметаллирования с последующим восстановительным элиминированием.

Комбинацию внутримолекулярного Pd^0-катализируемого алкенилирования алкина и реакции Стилле, сопровождающихся 8π-электроциклизацией, разработали Сюфе и сотр. [49]. Так, обработка диола **6/1-80** станнилдиеном **6/1-81** в присутствии $[Pd(PPh_3)_4]$ привела к соединению **6/1-83** с выходом 16% через интермедиат **6/1-82**. При повышенной температуре соединение **6/1-83** может претерпевать 4π-конротаторное раскрытие цикла, приводящее к смеси продуктов **6/1-85** и **6/1-86** через соединение **6/1-84** (схема 6/1.21).

Мюллер с сотр. разработали короткий процесс, в котором внутримолекулярная реакция арилирования алкина завершается алкинилированием по Соногашире [50]. Это превращение может даже проводиться путем внутримолекулярного циклоприсоединения. Обработка смеси соединений **6/1-87** и **6/1-88** в присутствии каталитических количеств $[PdCl_2(PPh_3)_2]$ и CuI при кипячении

0.5 экв. PhI
\+
0.25 экв. 6/1-78
\+
0.75 экв. $PhB(OH)_2$

1 мол.% $PdCl_2(PhCN)_2$
$KHCO_3$, DMF/H_2O
100 °C, 12 ч
90%

6/1-79

Схема 6/1.20. Синтез аналогов тамоксифена

Схема 6/1.21. Комбинация домино-процесса из реакций Хека и Стилле с электроциклизацией

Схема 6/1.22. Синтез спиросоединений **6/1-89**

в смеси толуола, бутиронитрила и триэтиламина привела к до сих пор неизвестным спиросоединениям **6/1-89** с выходами до 86% (схема 6/1.22).

6.1.1.3. Комбинация реакций Хека и Цудзи–Троста

К настоящему времени описано только несколько примеров, в которых реакция Хека комбинируется с Pd^0-катализируемым нуклеофильным замещением, причем выходы малоудовлетворительны. Чаще используется обратный вариант – комбинация реакций Цудзи–Троста и Хека (см. раздел 6.1.3).

3 мол.% $Pd(OAc)_2$
6 мол.% L*, DMF
100 °С, 10 сут
45%, ee 80%

6/1-90 6/1-91 6/1-92

L* =

PPh$_2$

Ph

Ar = 2,6-$Me_2C_6H_3$

Схема 6/1.23. Энантиоселективный домино-процесс реакция Хека/аллилирование

Хельмхен с сотр. применили в качестве субстратов α,ω-амино-1,3-диены [51]. При использовании в качестве катализаторов палладиевых комплексов с хиральными фосфинооксазолиновыми лигандами (L*) был достигнут энантиомерный избыток до 80%. В типичном опыте суспензия $Pd(OAc)_2$, хиральный лиганд L*, аминодиен **6/1-90** и арилтрифлат нагревали в диметилформамиде при 100 °С 10 сут. Через хиральный палладиевый комплекс **6/1-91** конечный продукт – производное циклического амина **6/1-92** – был получен с выходом 47% и *ee* 80% (схема 6/1.23). При использовании арилиодидов продолжительность реакции меньше, а выход выше (61%), но энантиомерный избыток ниже (*ee* 67%). С BINAP в качестве хирального лиганда для Pd^0-катализируемого превращения соединения **6/1-90** с арилиодидом достигнут лишь *ee* 12%.

В полном синтезе нейротоксина (–)-пумилиотоксина С [52] Миннаард, Феринга и сотр. использовали домино-процесс из реакций Хека и Цудзи–Троста соединений **6/1-93** и **6/1-94**, приводящий после гидрирования к пергидрохинолину **6/1-95** с выходом 26% [52] (схема 6/1.24).

Аналогично использовались ациклические ω-олефиновые N-тозиламиды, и при этом были получены пирролидиноны и пиперидиноны с выходами 49–82% (восемь примеров) [54].

1) Br 6/1-94
$Pd(OAc)_2$, $P(oTol)_3$, Na_2CO_3
nBu_4NCl, ацетонитрил, 86 °С, 68 ч
2) $H_2/Pd/C$, этанол
26%

6/1-93

6/1-95
(2 эпимера)

Схема 6/1.24. Подход к синтезу пумилиотоксина С

6.1.1.4. Комбинация реакции Хека и внедрения CO

Внедрение CO в палладийорганические частицы – очень распространенная процедура, которая также может быть частью домино-процесса, например, после реакции Хека.

В одном из подходов к полному синтезу метаболита морских асцидий пероформамидина (**6/1-96**) [55] Вейнреб с сотр. разработали домино-процесс реакция Хека/карбонилирование [56]. Это позволило построить C,E,F-циклическую систему соединения **6/1-96** наряду с четвертичным центром C-20 и ввести функцию по атому C-4 (схема 6/1.25). Так, реакция соединения **6/1-97** в присутствии каталитических количеств $Pd(OAc)_2$ и $P(o\text{-}Tol)_3$ в атмосфере CO и в смеси DMA/MeOH привела к продукту **6/1-98** с выходом 77%.

Негиши с сотр. синтезировали бициклические лактоны типа **6/1-101** с использованием в качестве ключевой стадии домино-процесс, сочетающий реакцию Хека и карбопаллладирование винилгалогенидов типа **6/1-99** с образованием эфира **6/1-100** [57]. Последний может быть превращен за несколько стадий в целевой лактон **6/1-101** (схема 6/1.26).

Пероформамидин (**6/1-96**)

12 мол.% $Pd(OAc)_2$
38 мол.% $P(oTol)_3$, 50 экв. NEt_3
12 экв. Bu_4NBr, 1 атм CO
DMA/MeOH (2:1), 85 °C
77%

6/1-97 **6/1-98**

Схема 6/1.25. Синтез C,E,F-циклической системы пероформамидина (**6/1-96**)

a) 91%; несколько стадий

6/1-99 **6/1-100** **6/1-101**

a) 5 мол.% $Cl_2Pd(PPh_3)_2$, 1 атм CO, NEt_3, MeOH, H_2O, DMF, O_2, 85 °C, 0.5–1 ч.

Схема 6/1.26. Синтез бициклических лактонов

6.1.1.5. Комбинация реакции Хека с активацией связей С–Н

В последние несколько лет всё чаще встречается домино-процесс, который является комбинацией реакции Хека с активацией связи С–Н. Этот тип превращения осуществляется в тех случаях, когда промежуточное палладийорганическое соединение не может реагировать обычным путем и связь арил–Н находится в близком соседстве. Активация связи С–Н наблюдается также, если арилгалогенид используется в избытке.

Карретеро и сотр. [58] наблюдали три активации С–Н после реакции Хека, используя α,β-ненасыщенные сульфоны **6/1-102** и иодбензол. При обычных условиях образуется ожидаемый продукт реакции Хека **6/1-103**, однако при использовании избытка фенилиодида с высоким выходом получается соединение **6/1-104**. В этом превращении в конечный продукт включаются три молекулы фенилиодида (схема 6/1-27).

Схема 6/1-27. Домино-процесс реакция Хека/СН-активация α,β-ненасыщенных сульфонов и PhI

Схема 6/1.28. Синтез карбазолов

Ларок и сотр. обнаружили двойную Pd-катализируемую C–H-активацию при реакции N-(3-иодфенил)анилинов, например **6/1-105,** с алкинами типа **6/1-106** [59]. Так, взаимодействие соединения **6/1-105** с фенилэтилацетиленом **6/1-106** в присутствии Pd^0 привело к карбазолам **6/1-107** с умеренными выходами. Можно предположить, что палладациклы **6/1-108** и **6/1-109** выступают в качестве интермедиатов. Этот процесс позволяет успешно синтезировать замещенные карбазолы (схема 6/1.28).

Титце и сотр. [60] при обработке алкина **6/1-111** Pd^0 наблюдали комбинацию реакции Хека и C–H-активацию. Эти авторы стремились к соединению **6/1-112**, но с высоким выходом получили единственный продукт **6/1-110** (схема 6/1.29). Вновь можно предположить, что после окислительного присоединения происходит *цис*-карбопалладирование тройной связи с образованием алкенильного палладиевого интермедиата, который претерпевает C–H-внедрение в соседний фрагмент нафталина, а не арилового эфира.

На основании описанного Кателлани и сотр. превращения [61] группа Лаутенса разработала катализируемую палладием трехкомпонентную домино-реакцию для синтеза бензаннелированных оксациклов **6/1-114**

Схема 6/1.29. Синтез аценафтиленов

$Pd(OAc)_2$, PPh_3, Cs_2CO_3, норборнен
DME, 80 °C, 10 экв. *n*BuI
5 экв. CO_2*t*Bu

6/1-113a: n = 1
6/1-113b: n = 2
6/1-113c: n = 3

6/1-114a: n = 1, 85%
6/1-114b: n = 2, 62%
6/1-114c: n = 3, 69%

Cs_2CO_3 → CsX + $CsHCO_3$; Pd^0L_2; IL_2Pd; PdL_2I; RX; PdL_2X; XL_2Pd; CO_2*t*Bu

Схема 6/1.30. Постулированный механизм реакции соединений **6/1-113** с образованием аннелированных оксациклов **6/1-114**

[61] (схема 6/1.30). Эти авторы в качестве субстратов использовали *м*-иодарилиодалкиловый эфир **6/1-113**, алкен с электроноакцепторным заместителем (например, *трет*-бутилакрилат) и иодалкан (например, *n*-BuI) в присутствии норборнена. Выходы в большинстве случаев высокие. Предполагается, что после окислительного присоединения арилиодида сначала имеет место взаимодействие с норборненом по типу реакции Хека с образованием палладацикла, который далее алкилируется иодалканом. Наконец, при образовании оксацикла норборнен элиминируется, и возникающие арилпалладиевые частицы реагируют с акрилатом.

6.1.1.6. Комбинация реакций Хека с перициклическими превращениями

В домино-процессах, представляющих собой комбинацию реакции Хека с некатализируемым палладием превращением, наиболее распространено сочетание с перициклической реакцией, особенно с циклоприсоединением по Дильсу–Альдеру. Это вполне обоснованно, поскольку реакция Хека позволяет легко построить 1,3-бутадиен.

Группа де Мейере [63], использовав комбинацию реакций Хека и Дильса–Альдера, синтезировала из бициклопропилидена **6/1-115** интересные спиросоединения, которые содержат циклопропильный фрагмент. Превращение можно осуществить как трехкомпонентный процесс. Так, взаимодействие соединения **6/1-115**, иодбензола и акрилата привело к продукту **6/1-116** с превосходным выходом. В случае винилиодида было получено трициклическое соединение **6/1-117** (схема 6/1.31). Описаны также некоторые другие примеры.

Та же группа описала другой домино-процесс, включающий реакции Хека и Дильса–Альдера, с использованием Pd^0-катализируемой реакции соединения **6/1-118** с акрилатом или метилвинилкетоном, приводящей к соответствующим бициклическим соединениям **6/1-120** и **6/1-121** через интермедиат **6/1-119** [64] (схема 6/1.32). Хорошие выходы были достигнуты только при использовании в качестве основания карбоната калия.

+ PhI + CO₂Me — 5 мол.% $Pd(OAc)_2$, 15 мол.% PPh_3; K_2CO_3, Et_4NCl, MeCN, 80 °C; 100%

6/1-115 → **6/1-115** (Ph, CO_2Me)

+ винилиодид + CO₂Me — 5 мол.% $Pd(OAc)_2$, 15 мол.% PPh_3; K_2CO_3, Et_4NCl, MeCN, 80 °C; 59%

6/1-115 → **6/1-117** (CO_2Me, CO_2Me)

Схема 6/1.31. Домино-процесс, включающий реакцию Хека и циклоприсоединение.

5 мол.% $Pd(OAc)_2$, 10 мол.% PPh_3
2 экв. K_2CO_3, MeCN, 80 °C, 18 ч

6/1-118 **6/1-119**

40–78%

6/1-120 + **6/1-121**

a: R = CO_2Me, 78%, **6/1-120**:**6/1-121** = 1.5:1
b: R = COMe, 78%, **6/1-120**:**6/1-121** = 1.9:1

Схема 6/1.32. Синтез производных индена

Подобным образом катализируемое палладием арилирование 1,3-дициклопропил-1,2-пропадиена **6/1-122** иодбензолом в присутствии диметилмалеината привело с выходом 86% к смеси (4:1) диастереомерных производных циклопропана **6/1-124** и **6/1-125** через промежуточное соединение **6/1-123** [65] (схема 6/1.33). В этой реакции были использованы также некоторые другие арилгалогениды и диенофилы.

Сюфе и сотр. [66] описали несколько примеров катализируемой Pd^0 карбоциклизации с последующей электроциклической реакцией. Обработка смеси *транс*-бис(трибутилстаннил)этилена и алкина **6/1-128c** (который может быть легко получен из 2-бромциклогексенона **6/1-126a** и литиевого

5 мол.% $Pd(OAc)_2$, 10 мол.% PPh_3
1.2 экв. PhI, 2.0 экв. NEt_3
2.0 экв. (CO_2Me / CO_2Me), DMF, 100 °C, 24 ч
88% (**6/1-124**:**6/1-125** = 4:1)

6/1-122 **6/1-123**

6/1-124 + **6/1-125**

Схема 6/1.33. Синтез производных циклопропана

1) Me_3Si–≡–CH(Li)–O–C(Me)₂OMe **6/1-127**
THF, MeOH
2) PPTs, MeOH
3) хроматографическое разделение

6/1-126a: n = 1
6/1-126b: n = 2

6/1-128a (*син*): n = 1
6/1-128b (*син*): n = 2

6/1-128c (*анти*): n = 1
6/1-128d (*анти*): n = 2

Bu_3Sn–CH=CH–$SnBu_3$
PhH, 90 °C, 6 ч
$[Pd(PPh_3)_4]$

6/1-131

6/1-130a: n = 1
6/1-130b: n = 2

6/1-129

Схема 6/1.34. Синтез аскосалипирролидинона (**6/1-131**)

соединения **6/1-127**) каталитическими количествами $Pd(Ph_3P)_4$ при 90 °C привела с выходом 62% к продукту **6/1-130a**, вероятно, через циклобутан **6/1-129**. Размер цикла исходного соединения, по-видимому, решающим образом влияет на реакцию, поскольку полученное из субстрата **6/1-126b** соединение **6/1-128d** дало продукт **6/1-130b** с выходом только 24%. Эту методологию позднее удалось применить для синтеза аскосалипирролидинона (**6/1-131**) [67] (схема 6/1.34).

Тиман и сотр. [68] при поиске новых типов стероидов с различной биологической активностью синтезировали ареноаннелированные соединения типа **6/1-133** (схема 6/1.35). Это удалось с помощью реакции

6/1-132 —a), – HNO_2→ **6/1-133**

a) CH_2=CHCO_2Me 6 мол.% $[Pd(PPh_3)_4]$, NEt_3, DMF, 80 °C, 48 ч.

Схема 6/1.35. Синтез ареноаннелированных стероидов

Хека субстрата **6/1-132** с акрилатом и последующего электроциклического замыкания цикла образовавшегося гексатриена. Реакция была завершена удалением нитрогруппы с образованием циклической ароматической системы.

6.1.1.7. Комбинации реакций Хека с другими превращениями

Реакции Хека можно также комбинировать с процессами анионного захвата, реакциями аминирования, метатезисом, альдольными реакциями и реакциями Михаэля, а также изомеризацией. Процесс анионного захвата может широко использоваться и с другими катализируемыми палладием превращениями. Григ и сотр. разработали выдающиеся примеры различных комбинаций, хотя не все из них удовлетворяют требованиям домино-процесса. Все такие реакции будут подробно рассмотрены в этом разделе, несмотря на то, что природа промежуточных превращений позволяла обсудить их также в главе 2.

Григ и сотр. разработали домино-реакции с участием двух металлов, такие как проводимая электрохимически в присутствии Pd/Cr реакция Нодзаки–Хиямы–Киси [69], аллилирование по Барбье в присутствии Pd/In [70], реакция Хека/реакция Цудзи–Троста/1,3-диполярное циклоприсоединение [71], реакция Хека/метатезис [72] и некоторые другие процессы [73–75]. Первым примером подхода с использованием анионного захвата, осуществленного на твердой фазе, является взаимодействие соединений **6/1-134** и **6/1-135** в присутствии CO и пиперидина с образованием продукта **6/1-136**. Освобождение последнего от твердой фазы, осуществленное с помощью HF, привело к соединению **6/1-137** (схема 6/1.36) [76].

6/1-134 + 6/1-135
Pd^0, CO, *i*Pr_2NEt, пиперидин, толуол, 50 °C, 18 ч → 6/1-136
0.4 M HF/Py, THF → 6/1-137

Схема 6/1.36. Домино-процесс, включающий реакцию Хека и реакцию анионного захвата

Схема 6/1.37. Синтез соединения **6/1-144**

Другой пример, который включает метатезис и 1,3-диполярное циклоприсоединение, – это реакция смеси иодтиофена, аллиламина **6/1-138** и аллена с 10 мол.% $Pd(OAc)_2$, 20 мол.% PPh_3 и K_2CO_3 в толуоле при 80 °C в течение 36 ч в атмосфере CO (1 атм), приводящая к енону **6/1-139**. Последующая реакция метатезиса с использованием катализатора Груббса второго поколения **6/1-140** привела к Δ^3-пирролину **6/1-141**, который способен вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения [77]. Так, в присутствии AgOAc и имина **6/1-142** был получен циклоаддукт **6/1-144** с промежуточным образованием 1,3-диполя **6/1-143** (схема 6/1.37).

Ямадзаки, Кондо и сотр. [78] сообщили о комбинации реакции Хека и аминирования на твердой подложке для синтеза индолкарбоксилата **6/1-148** с использованием иммобилизованного ацетилированного енамида **6/1-145** и бифункционализированного арена **6/1-146**; вероятным интермедиатом в этом превращении является иммобилизованное соединение **6/1-147** (схема 6/1.38). Лучшие результаты были получены с *о*-дибромаренами

1) 1.5 экв. 6/1-146
15 мол.% $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$
3.0 экв. Cy_2NMe, лиганд[а]
толуол или DME, Δ
2) MeONa
THF/MeOH, к.т., 12 ч

6/1-145

6/1-147

6/1-148a–d

6/1-146	R^1	R^2	X	6/1-148	R^1	R^2	Выход, %[а,б]
a	H	H	I	a	H	H	46
b	H	H	Br	a	H	H	78
c	H	H	OTf	a	H	H	41
d	Me	Me	Br	b	Me	Me	82
e	OMe	H	Br	c	OMe	H	39
				d	H	OMe	31

[а] В случае соединений 6/1-146a,b использован 0.5 М стандартный раствор $PtBu_3$ в толуоле, а в случае соединений 6/1-146c–e – tBu_3PHBF_4.

[б] Выход продукта 6/1-148, выделенного после колоночной хроматографии на SiO_2, приведен в расчете на взятое в реакцию соединение 6/1-145.

Схема 6/1.38. Синтез индолов

типа **6/1-146b** и **6/1-146d** при использовании каталитической системы $Pd_2(dba)_3/tBu_3P/Cy_2NMe$, разработанной Фу и сотр. [79]. Та же методика была распространена на синтез изохинолинов [80]. Кроме того, индолы были синтезированы при использовании альтернативной методики с реакцией аминирования в качестве первой стадии [81].

Группа Бальме [82] также использовала анионный захват для разработки короткого синтеза триквинанов типа **6/1-150** с образованием промежуточного комплекса Pd^{II} в реакции Хека винилиодида **6/1-149** (схема 6/1.39). Последний реагирует с карбанионом малонатного фрагмента субстрата, однако образуются и продукты нормальной реакции Хека.

Комбинация реакции Хека с альдольной конденсацией, как описано Дайкером и сотр. [83], наблюдается при обработке ароматических альдегидов или кетонов **6/1-151** аллильными спиртами **6/1-152**. Pd-Катализируемая реакция привела с выходом 55% к кетону **6/1-154** через дикетон **6/1-153** (схема 6/1.40).

1.1 экв. KH
0.5 экв. 18-C-6
5 мол.% Pd(dppe)
THF, 55 °C, 24 ч

6/1-149 → 6/1-150 (34%) + основной продукт + минорный продукт (41%)

Схема 6/1.39. Синтез триквинанов

Хальберг и сотр. [84], используя трифлаты салициловых альдегидов и винил(2-гидроксиэтиловый) эфир, разработали синтез 3-гидроксииндан-1-онов **6/1-156** с защищенной кетогруппой, дающий выходы от умеренных до хороших; реакция, по-видимому, протекает через интермедиат **6/1-155** (схема 6/1.41). Наилучшие выходы были получены при использовании в качестве основания 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидина (PMP); однако салициловые альдегиды с электроноакцепторными группами всегда дают более низкие выходы, а при попытке провести реакцию с соответствующим нитрозамещенным образования продукта не наблюдали.

Группа Какки [85] разработала катализируемый палладием доминопроцесс между *о*-алкинилтрифторацетанилидами **6/1-157** и арил- или алкенилгалогенидами, который приводит к замещенным пирролам, включенным в индольную систему. Эта схема была удачно применена для синтеза индоло[2,3-*а*]карбазолов типа **6/1-158** с использованием N-бензил-3,4-диброммалеимида (схема 6/1.42). Индолокарбазол найден в некоторых биологически активных природных продуктах, таких как арцириафлавин А и цитотоксичный ребеккамицин.

Совсем недавно Донгол и сотр. разработали one-pot-синтез изоксазолидинонов, исходя из О-гомоаллилгидроксиламинов и арилгалогенидов.

6/1-151 + 6/1-152 → (a), 55% → [6/1-153] → 6/1-154

a) 5 мол.% $Pd(OAc)_2$, 2.5 экв. NaOAc, 2 экв. Bu_4NBr, 1.0 экв. LiCl, DMF, 90–100 °C, 24 ч.

Схема 6/1.40. Домино-процесс реакция Хека/альдольная реакция

1) 1 мол.% $Pd(OAc)_2$
DMF, 2 экв. PMP
2 мол.% dppp, 120 °C
2) HOAc, 80 °C

6/1-155

6/1-156a: R = 5-OMe, 78%
6/1-156b: R = 5-NO_2, 0%

Схема 6/1.41. Синтез гидроксииинданонов

$[Pd(PPh_3)_4]$, K_2CO_3
MeCN, 50 °C, 19 ч
52%

6/1-157

6/1-158

Схема 6/1.42. Синтез скелета индолокарбазола

После реакции Хека происходит образование связи C—H и получаются целевые соединения с выходами до 79% [86].

6.1.2. Реакции кросс-сочетания

Домино-процессы, катализируемые переходными металлами, могут также начинаться с реакции кросс-сочетания; в этом контексте наиболее часто используются реакции Сузуки, Стилле и Соногаширы. Они могут комбинироваться с другим превращением, катализируемым палладием, и опубликован также ряд примеров, в которых за ними следует перициклическая реакция, обычно реакция Дильса-Альдера. Интересна также комбинация Pd-катализируемого борирования с последующей реакцией Сузуки.

6.1.2.1. Реакции Сузуки

Интересно, что возможна также комбинация реакций Сузуки и Хека, а не только Хека и Сузуки (как написано выше). Однако при этом необходима тонкая регулировка реакционной способности разных функций.

Схема 6/1.43. Синтез галенахинона (6/1-162)

Сибасаки и сотр. [87] описали первую энантиселективную комбинацию этого типа в своем синтезе галенахинона (**6/1-162**) (схема 6/1.43). Ключевой стадией является межмолекулярная реакция Сузуки соединений **6/1-159** и **6/1-160** с последующей энантиоселективной реакцией Хека в присутствии (*S*)-BINAP, приводящей к продукту **6/1-161**. Величина *ee* хорошая, но выход низкий.

Аналогично при реакции соединений **6/1-163** и **6/1-164** сначала при добавлении 9-BBN из первого *in situ* образуется соответствующее соединение бора, которое далее подвергается кросс-сочетанию со вторым, а последующая реакция Хека приводит к образованию трициклического углеродного скелета продукта **6/1-165**. Использование в качестве солиганда трифениларсина оказывает существенное положительное влияние. Так, без дополнительного лиганда выходы были ниже (53%) и наблюдалось образование нескольких побочных продуктов. Несколько неожиданно

Схема 6/1.44. Синтез трициклического соединения 6/1-165

Схема 6/1.45. Синтез флуорантрена

при использовании трифенилфосфина продукт **6/1-165** был получен с выходом только 4% (схема 6/1.44) [88].

Полициклические ароматические углеводороды, такие как флуорантрен или фуллерен C_{60}, представляют большой интерес. Прямой подход к аналогам и к неполной структуре разработан де Мейере и сотр. [89] с использованием комбинации реакций сочетания Сузуки и Хека. Так, реакция 1,8-дибромфенантрена **6/1-166** и *о*-бромфенилбороновой кислоты **6/1-167** в присутствии 20 мол.% Pd^0-катализатора привела к смеси 1:1 продуктов **6/1-168** и **6/1-169** с выходом 54% (схема 6/1.45).

6.1.2.2. Реакции Стилле

В домино-процессах, начинающихся с реакции Стилле, второй стадией обычно является реакция Дильса–Альдера. Однако существуют два примера, в которых второй следует реакция электроциклизации.

Природный продукт панэпофенантрин (**6/1-170**), выделенный в 2002 г. из ферментированной культуральной жидкости гриба штамма *Panus radus* IFO 8994 [90], является первым примером ингибитора фермента, активирующего убиквитин [91]. Ретросинтетический анализ, основанный на биомиметическом подходе, привел к сопряженному диену **6/1-172** с помощью ретро-реакции Дильса–Альдера через полуацеталь **6/1-171**. Дальнейшее разбиение соединения **6/1-172** привело к винилстаннану **6/1-173** и винилбромиду **6/1-174** [92]. Действительно, реакция Стилле TES-защищенного (±)-бромоксона (**6/1-175**) со станнаном **6/1-173** привела после выдерживания реакционной смеси в течение ночи к продукту **6/1-176** через диен **6/1-172** (схема 6/1.46). Этот синтез является классическим примером катализируемого переходным металлом образования 1,3-диена с последующим циклоприсоединением

Схема 6/1.46. Синтез панэпофенантрина (**6/1-170**)

Мартин и сотр. [93] описали высокоэффективный энантиоселективный полный синтез манзамина А (**6/1-177**) с короткой домино-последовательностью реакция Стилле/реакция Дильса–Альдера в качестве ключевой стадии для построения трициклического АВС-скелета в соединении **6/1-177**. Реакция эфира **6/1-178** с винилтрибутилстаннаном в присутствии $(Ph_3P)_4Pd$ привела к промежуточному триену **6/1-179**, который при нагревании подвергался внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с образованием единственного продукта **6/1-180** с выходом 68% (схема 6/1.47). В этом процессе образуются три новые углерод-углеродные связи, а также три новых стереогенных центра с превосходной диастереоселективностью, индуцированной существующим в исходном соединении **6/1-178** стереогенным центром.

Сюфе и сотр. [94] разработали удобную методологию построения полициклической системы с применением внутримолекулярной реакции Стилле трибутилстаннилдиена типа **6/1-182** или **6/1-183**, содержащего винилтрифлатный фрагмент, и последующей трансаннулярной реакции

манзамин А (**6/1-177**)

6/1-178

[Pd(PPh$_3$)$_4$]
толуол, Δ

68%

6/1-180

6/1-179

R = (CH$_2$)$_5$OTPS

Схема 6/1.47. Синтез манзамина А (**6/1-177**)

Дильса–Альдера. Так, внутримолекулярная реакция Стилле соединения **6/1-183a** при комнатной температуре приводит не к ожидаемому макроциклу **6/1-184**, а к аннелированному полициклическому соединению **6/1-185**. Последнее медленно путем окисления превращается в пентацикл **6/1-186** с общим выходом 48% (схема 6/1.48). Лучшие выходы были достигнуты с монометоксизамещенным соединением **6/1-183b** (61%) и с диметоксизамещенным соединением **6/1-183c** (70%). Кроме того, исходя из станнилдиена **6/1-182**, были получены подобные продукты **6/1-181a** и **6/1-181b**, содержащие шести- и семичленное кольцо Е соответственно. Удивительно, что трансаннулярная реакция Дильса–Альдера [95] происходит при комнатной температуре, возможно, благодаря катализу палладием [96], однако окончательное доказательство этого предположения до сих пор не получено.

Комбинация реакций Стилле и Дильса–Альдера использовалась также для дериватизации стероидов, например, в описанном Колларом с сотр. [97] синтезе пентациклических соединений **6/1-189**. Реакция 17-иодандроста-16-ена **6/1-187** с винилбутилоловом и различными диенофилами, такими как диэтилмалеат, в присутствии каталитических количеств Pd^0 привела через 1,3-бутадиен **6/1-188** к продукту **6/1-189** (схема 6/1.49).

Та же группа, использовав субстрат **6/1-187**, осуществила комбинацию реакций Стилле и 1,3-диполярного циклоприсоединения [98].

Схема 6/1.48. Домино-процесс, включающий реакцию Стилле и трансаннулярную реакцию Дильса–Альдера

Как было упомянуто ранее, реакция Стилле может также комбинироваться с электроциклизацией. Траунер и сотр. [99] использовали этот подход для синтеза фрагмента SNF4435C (**6/1-190**) и его природного диастереомера. Соединение SNF4435C, выделенное из культуральной жидкости одной из линий *Streptomyces spectabilis* (Окинава), действует как иммунодепрессант и агент, снимающий резистентность к многим лекарствам [100]. Для формирования скелета аннелированного циклобутана в соединении **6/1-190** винилиодид **6/1-191** и соединение олова **6/1-192** были обработаны Pd^0, в результате чего был получен промежуточный

$SnBu_3$
MeO_2C CO_2Me
Pd^0, толуол, 100 °C

6/1-187 6/1-188 6/1-189

Схема 6/1.49. Дериватизация стероидов

6/1-190
SNF4435C

$Pd(MeCN)_2Cl_2$
DMF, 20 °C
40%

6/1-191 + 6/1-192 → [6/1-193] → [6/1-194] → 6/1-195

Схема 6/1.50. Реакция Стилле/двойная термическая и электроциклизация

E,E,Z,E-фенилоктатетраен **6/1-193**, который циклизовался в циклооктатриен **6/1-194**. Последующее сужение цикла привело к целевому производному циклобутана **6/1-195** с суммарным выходом 40% (схема 6/1.50).

6/1-191 + 6/1-195

$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$
DMF, к.т.

6/1-196

6/1-197 ⇌ 6/1-198

эндо 53% экзо

SNF4435 C (6/1-190)
(+)-диастереомер 6/1-199

SNF4435 D (6/1-200)

Схема 6/1.51. Синтез иммунодепрессанта SNF4435C (**6/1-190**)

Наконец, группа Паркера [101] смогла использовать этот подход для полного синтеза SNF4435C (**6/1-190**) (схема 6/1.51). Катализируемая палладием реакция соединений **6/1-191** и **6/1-195** привела к смеси (4:1) целевого продукта **6/1-190** и его *эндо*-диастереомера **6/1-199** с выходом 53%. В этом превращении тетраен **6/1-196** может рассматриваться как интермедиат, который

теоретически мог бы подвергаться 8π/6π-электроциклизации с образованием *эндо*-продуктов через конформацию **6/1-197** и *экзо*-продуктов через конформацию **6/1-198**. Однако были обнаружены только два *эндо*-продукта – **6/1-190** и его диастереомер **6/1-199**, – а не соединение **6/1-200**, что согласуется с наиболее вероятным неферментативным образованием в природе продукта **6/1-190** и его диастереомера из их сометаболита спектабилина.

6.1.2.3 Реакции Соногаширы

В домино-процессах Соногаширы второй стадией обычно является аминирование или гидроксилирование с образованием γ-лактонов, фуранов или индолов, однако возможно также осуществление в качестве второй стадии реакции Хека.

Так, Алами и сотр. [102] показали, что бензилгалогениды **6/1-201** могут реагировать с алкинами **6/1-202** в присутствии Pd^0 и CuI по реакции Соногаширы, за которой следуют реакция Хека и вторая реакция Соногаширы с образованием тетразамещенных алкенов **6/1-203** с выходами 22–90% (схема 6/1.52).

Фьянданезе и сотр. [103] описали новый подход к синтезу бутенолидов ксерулина (**6/1-207**) и дигидроксерулина (**6/1-208**), которые представляют интерес как потенциальные нецитотоксичные ингибиторы биосинтеза холестерина (схема 6/1.53). Ключевое превращение – Pd^0-катализируемый процесс взаимодействия соединения **6/1-204** или **6/1-206** с (*Z*)-3-иод-2-пропеновой кислотой **6/1-205**, включающий реакцию Соногаширы и присоединение, за которым следует образование лактонов **6/1-207** и **6/1-208** соответственно.

Группа Снечкуса [104] использовала известный домино-процесс реакция Соногаширы/реакция Кастро–Стефенса [105, 106] для синтеза природного продукта пликадина (**6/1-209**), выделенного из *Psorelia plicata* в 1991 г. [107]. В этом синтезе Pd^0-катализируемое взаимодействие алкина **6/1-210** и производного иодбензола **6/1-211** в присутствии CuI привело к фурану **6/1-212**, который через соединение **6/1-213** был превращен в пликадин (**6/1-209**) (схема 6/1.54). Имеются некоторые расхождения в физических свойствах природного и синтетического продуктов, поэтому возможно,

Схема 6/1.52. Синтез тетразамещенных алкенов

6/1-204 + 6/1-205 → ($PdCl_2(PPh_3)_2$, NEt_3, CuI, CH_3CN, к.т.; 68%) ксерулин (6/1-207)

6/1-206 + 6/1-205 → ($PdCl_2(PPh_3)_2$, NEt_3, CuI, CH_3CN, к.т.; 63%) дигидроксерулин (6/1-208)

Схема 6/1.53. Синтез бутенолидов

что природный продукт имеет иную структуру. Следует также упомянуть, что группа Снечкуса синтезировала продукт **6/1-209** и другим путем, позволившим получить его с общим выходом 20.5% за пять стадий, в то время как в описанном синтезе выход составил 6.8% за шесть стадий.

пликадин (6/1-209)

6/1-210 + 6/1-211 → (6 мол.% $Pd(OAc)_2(PPh_3)_2$, 5 мол.% CuI, DMF/NEt_3 (1:1), 80 °C, 45 ч; 44%) 6/1-212

6/1-212 → (3.5 экв. LDA, THF, 0 °C, HOAc, кипяч.; 84%) 6/1-213 → пликадин (6/1-209)

Схема 6/1.54. Синтез пликадина (6/1-209)

Схема 6/1.55. Синтез фуропиридонов

Бальме и сотр. [108] разработали удобную последовательность one-pot-превращений для синтеза гетероциклов, вновь применив две катализируемые палладием стадии. Недавним примером является синтез фуро[2,3-*b*]пиридонов **6/1-218** [109] взаимодействием иодпиридона **6/1-214** [110] и алкина **6/1-215** в присутствии каталитических количеств $PdCl_2(PPh_3)_2$ и CuI в $MeCN/Et_3N$ с последующим прибавлением арилиодида **6/1-217**, в результате чего был получен продукт **6/1-218** (схема 6/1.55). В качестве субстратов использовалось множество других пиридонов, алкинов и арилгалогенидов, причем выходы продуктов составили от 6% (**6/1-218**, R = *p*-OMe) до 90% (**6/1-218**, R = *m*-CF_3).

Рубролид А (**6/1-221b**) – метаболит морского оболочника, обладающий некоторой антибиотической активностью *in vitro*. Он содержит фрагмент (*Z*)-γ-арилиденбутенолида и был синтезирован Негиши и сотр. с использованием домино-процесса кросс-сочетание/лактонизация [111]. Реакция алкина **6/1-219** и (*Z*)-3-иодкоричной кислоты **6/1-220** привела к рубролиду А с выходом 38% с использованием $Pd(PPh_3)_4$ как катализатора и CuI в ацетонитриле (схема 6/1.56).

Диацетаты рубролидов C, D и E были получены с выходами от 50 до 54% аналогично.

Пал и сотр. описали Pd^0-катализируемый синтез индолов **6/1-224** с выходами до 80% из иоданилинов типа **6/1-222** и алкинов **6/1-223** (схема 6/1.57) [112].

$[Pd(PPh_3)_4]$, CuI
NEt_3, MeCN

6/1-219 6/1-220

6/1-221a: R = Ac (38%)
Рубролид А (6/1-221b: R = H)

Схема 6/1.56. Синтез рубролида А

Подобным путем Алами и сотр. осуществили трехкомпонентный Pd-катализируемый домино-процесс с участием *о*-иодфенолов или *о*-иоданилинов в присутствии вторичного амина и пропаргилбромида и с выходами от хороших до превосходных получили бензофураны или индолы соответственно [113].

Наконец, Дьякович и сотр. [114] показали, что для этих многостадийных превращений может также использоваться палладий на активированном угле. Реакция 2-иоданилина **6/1-225** и фенилацетилена **6/1-226** в присутствии 1 мол.% Pd/C и 1 мол.% CuI при 120 °С привела к индолу **6/1-228**, вероятно, через соединение **6/1-227**, хотя последнее не было обнаружено в реакционной смеси (схема 6/1.58).

10 мол.% Pd/C
PPh_3, CuI
2-аминоэтанол
H_2O, 80 °C
89%

6/1-222 6/1-223 6/1-224

Схема 6/1.57. Синтез индолов

1 мол.% Pd/C, 1 мол.% CuI
DMF/H_2O (1:1), NEt_3
120 °C, 6 ч
72%

6/1-225 6/1-226 6/1-227 6/1-228

Схема 6/1.58. Домино-реакция с палладием на древесном угле как катализаторе

6.1.2.4. Другие реакции кросс-сочетания

В этом разделе обсуждается ряд менее распространенных реакций кросс-сочетания, включая борилирование, силастаннилирование и даже кросс-сочетание с дииндиевыми соединениями.

Для домино-синтеза макроциклов, катализируемого переходными металлами, требовалось найти условия двух различных реакций кросс-сочетания, из которых одна меж- а вторая внутримолекулярная. С этой целью группа Чжу [115] разработала процесс образования арилборонового эфира Миюры с последующей внутримолекулярной реакцией Сузуки, что привело к модельным соединениям бифеномициновой структуры **6/1-232**, содержащей *эндо*-связь арил–арил.

Так, реакция соединения **6/1-229** с дибораном **6/1-230** в присутствии каталитических количеств $Pd(dppf)_2Cl_2$ в условиях высокого разбавления дала продукт **6/1-231** с выходом 45% (схема 6/1.59).

Подобную реакцию (которая, строго говоря, не является домино-реакцией, но представляет собой полезное one-pot-превращение) описали Кейрош и сотр. [116]. Взаимодействием бромбензотиофенов **6/1-233** с пинаколбораном в присутствии $Pd(OAc)_2$ и фосфина после прибавления 5-замещенного 2-бромнитробензола **6/1-234** с хорошими выходами были получены продукты **6/1-235** (схема 6/1.60).

6/1-230
$Pd(dppf)_2Cl_2$
0.02 M KOAc в DMSO,
80–85 °C
45%

6/1-229

6/1-231

6/1-232a: R = OH
6/1-232b: R = H

Схема 6/1.59. Синтез аналога бифеномицина

6/1-233a: $R^1 = H$
6/1-233b: $R^1 = Me$

$R^2 = OMe, CF_3$ 6/1-234a,b

6/1-235a: $R^1 = H$, $R^2 = OMe$ (80%)
6/1-235b: $R^1 = H$, $R^2 = CF_3$ (70%)
6/1-235c: $R^1 = Me$, $R^2 = CF_3$ (50%)

Реагенты и условия:
3.0 экв. пинаколборана, 5. мол.% $PdO(Ac)_2$, 20 мол.% 2-(дициклогексил)фосфинобифенила, 4.0 экв. NEt_3, диоксан, 1 ч, 80 °С, далее 0.7 экв. **6/1-234**, 3.0 экв. $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$, 100 °С, 1.5 ч.

Схема 6/1.60. Синтез бифенилов

Каном и сотр. [117] описан регио- и диастереоселективный Pd-катализируемый домино-процесс силастаннилирование/аллильное присоединение с участием алленов **6/1-236**, содержащих карбонильную группу, и $Bu_3SnSiMe_3$ **6/1-237**. Этот процесс позволяет синтезировать пяти- и шестичленные гетеро- и карбоциклические соединения. Можно предположить, что сначала из соединения **6/1-237** образуется $Me_3SiPdSnBu_3$, который далее присоединяется к алленовому фрагменту в соединении **6/1-236** с образованием σ- или π-аллилпалладиевого комплекса. Последний в результате внутримолекулярного присоединения по аллилкарбонильному фрагменту превращается в *цис*-циклоалканолы **6/1-238** (схема 6/1.61).

Недавно группой Хираситы [118] описана необычная реакция дииндиевого реагента (полученного из 3-бром-1-иодпропена **6/1-239**), в результате которой были синтезированы гомоаллильные спирты **6/1-240** (схема 6/1.62).

6.1.3. Нуклеофильное замещение (реакция Цудзи–Троста)

Катализируемое Pd^0 нуклеофильное замещение аллилацетатов, -карбонатов или -галогенидов, известное также как реакция Цудзи–Троста, является эффективной процедурой для образования связей С–С, С–О и C–N. Один из первых впечатляющих примеров комбинации этого превращения с палладаеновой реакцией был разработан Оппольцером и сотр [119]. В общем, реакцию Цудзи–Троста можно сочетать с другими Pd-катализируемыми превращениями, такими как реакция Хека или вторая реакция Цудзи–Троста, однако и реакции Михаэля в качестве второй стадии также известны. В энантиоселективном полном синтезе алкалоида цефалотаксина **6/1-244** Титце и сотр. [120] использовали комбинацию реакций Цудзи–Троста и Хека (схема 6/1.63). И в этом случае было необходимо регулировать реакционную способность в ходе двух Pd-катализируемых превращений, чтобы сделать процесс контролируемым. Циклизация бромида **6/1-241a**

6/1-236 + $Bu_3SnSiMe_3$ 6/1-237 → (Pd^0) → B ⇌ A → 6/1-238

Опыт	Субстрат 6/1-236	Продукт 6/1-238	Выход, %
1	*t*BocN	*t*BocN, $SiMe_3$, OH	66
2	EtO_2C, EtO_2C	EtO_2C, EtO_2C, $SiMe_3$, OH	63
3	*t*BocN	*t*BocN, $SiMe_3$, OH	64
4	EtO_2C, EtO_2C	EtO_2C, EtO_2C, $SiMe_3$, OH	63
5	O	O, $SiMe_3$, OH	68

Схема 6/1.61. Синтез циклоалканолов

6/1-239 → (1 экв. In) → [M = InL_2] → (R^1R^2CO) → [L_2InO … InL_2] → (R^3X, $[Pd(PPh_3)_4]$, LiCl) → 6/1-240

Схема 6/1.62. Кросс-сочетания с участиями соединений индия

Схема 6/1.63. Энантиоселективный синтез цефалотаксина (6/1-244)

с использованием $Pd(PPh_3)_4$ как катализатора привела к соединению **6/1-242**, которое во второй Pd-катализируемой реакции превратилось в тетрациклическое соединение **6/1-243**. В этом процессе нуклеофильное замещение аллильного ацетата протекает быстрее, чем окислительное присоединение арилбромидного фрагмента в **6/1-241a**; однако, если использовать иодид **6/1-241b**, выходы резко падают из-за более высокой скорости окислительного присоединения.

Образование соединения **6/1-243** из **6/1-241a** не является доминореакцией, поскольку для проведения второй стадии необходима замена катализатора. Катализируемое Pd превращение соединения **6/1-245** в **6/1-246**, которое также описано Титце и сотр. [121], является, однако, «истинным» домино-процессом (схема 6/1.64). В этом случае лучший результат был получен с субстратом **6/1-245d**, поскольку скорость реакции окислительного присоединения по сравнению с нуклеофильным замещением уменьшается из-за наличия электронодонорного заместителя в молекуле арилгалогенида.

Комбинация реакций Цудзи–Троста и Хека была использована также Поли и Джамбастьяни [122] в синтезе азааналогов **6/1-252** природных соединений подофиллотоксина **6/1-247a** и этопозида **6/1-247b**, которые соответственно проявляют значительную антимитотическую и противоопухолевую активность [123]. Для синтеза целевого продукта **6/1-252**

6/1-245	R	Hal	6/1-246	Выход, %
a	H	Br	a	49
b	H	I	a	23
c	OMe	Br	b	77
d	OMe	I	b	89

Схема 6/1.64. Домино-процесс, включающий реакции Цудзи–Троста и Хека

соединение **6/1-248**, полученное из пиперональ и амида **6/1-249**, включающего аллилацетатный фрагмент, было превращено в соединение **6/1-250**, которое послужило исходным для домино-реакции. Обработка соединения **6/1-250** каталитическими количествами $Pd(OAc)_2$ в присутствии dppe при 145 °C привела с выходом 55% к тетрациклической структуре **6/1-251** в виде смеси (75:25) двух (из четырех возможных) диастереомеров (схема 6/1.65). Было показано, что нуклеофильное замещение аллилацетатного фрагмента происходит уже при 85 °C, тогда как последующая реакция Хека требует более высокой температуры.

Ламати и сотр. описали несложную комбинацию из трех Pd-катализируемых превращений: во-первых, межмолекулярного нуклеофильного замещения аллильного бромида с образованием арилового сложного эфира; во-вторых, межмолекулярной трансформации типа реакции Хека, причем промежуточно возникающие палладиевые частицы перехватывались фенилбороновой кислотой на третьей стадии реакции [124]. Так, реакция смеси 2-иодфенола (**2/1-253**), метил-2-(бромметил)акрилата **2/1-254** и фенилбороновой кислоты в присутствии каталитических количеств $Pd(OAc)_2$ привела к 3,3-дизамещенному 2,3-дигидробензофурану **6/1-255** (схема 6/1.66). Наряду с фенилбороновой кислотой в этом процессе использовались также некоторые замещенные фенилбороновые кислоты.

Внутримолекулярная Pd-катализируемая циклизация аллилгалогенида, -ацетата или -карбоната, содержащего алленовый фрагмент, как в структуре **6/1-256**, сопровождающаяся реакцией Сузуки, была использована Чжаном и сотр. для синтеза пятичленных карбо- и гетероциклов **6/1-257** и **6/1-258** (схема 6/1.67) [125].

Оппольцер и сотр. в элегантном синтезе (+)-гирсутена **6/1-261** [126] объединили внутримолекулярное Pd-катализируемое нуклеофильное замещение аллилкарбоната **6/1-259** с карбонилированием, которое сопровождалось

подофиллотоксин (6/1-247a): X = OH, R = Me, Y = H
этопозид (6/1-247b): X = H, R = H, Y =

6/1-248 + 6/1-249 → (BF_3•Et_2O, 20 °C, 15 мин, 100%) 6/1-250 → (55%, a)) 6/1-251 → 6/1-252

a) 1.1 экв. NaH, затем 10 мол.% $Pd(OAc)_2$, 20 мол.% dppe
2.0 экв. KOAc, DMF, 145 °C, 25 мин.

Схема 6/1.65. Синтез азааналогов подофиллотоксина

6/1-253 + 6/1-254 + $PhB(OH)_2$ → (12 мол.% $Pd(OAc)_2$, 4.2 мол.% K_2CO_3, 1.2 $n Bu_4NCl$, DMF, 80 °C, 15 ч, 45%) 6/1-255

Схема 6/1.66. Синтез бензофуранов

Схема 6/1.67. Синтез пятичленных карбо- и гетероциклов

внедрением получившихся палладийкарбонильных частиц в двойную связь, образовавшуюся в первой реакции. Последняя стадия – второе карбонилирование с получением сложного эфира **6/1-260** после метилирования образовавшейся кислоты (схема 6/1.68).

Комбинацию Pd-катализируемого нуклеофильного замещения в *цис-* или *транс*-замещенных пропинилциклобутанолах **6/1-262a** или **6/1-262b** действием фенолов с расширением цикла описали Ихара и сотр. [127]. Соотношение продуктов зависит от стереохимии циклобутанолов и кислотности фенола **6/1-263**. Так, реакция соединения **6/1-262b** с *п*-метоксифенолом **6/1-263** (X = *p*MeO) привела исключительно к продукту **6/1-262a** с выходом 98%, тогда как с *п*-нитрофенолом **6/1-263** (X = pNO_2) было получено только соединение **6/1-265**, хотя и с небольшим выходом. Напротив, Pd-катализируемая реакция циклобутанола **6/1-262a** с *п*-метоксифенолом **6/1-263** (X = *p*MeO) дала с выходом 98% смесь продуктов **6/1-264b** и **6/1-265** в соотношении (36:64), тогда как с *п*-нитрофенолом **6/1-263** (X = pNO_2) было получено снова только соединение **6/1-265**.

Можно допустить, что, в соответствии с предлагаемым механизмом, первоначально образуется β,γ-ненасыщенный кетон **6/1-264a** или **6/1-264b**, который затем изомеризуется в α,β-ненасыщенный кетон **6/1-265** (схема 6/1.69).

Схема 6/1.68. Синтез (+)-гирсутена (**6/1-261**)

OH, OCO_2Me

6/1-262a: α
6/1-262b: β

1.2 экв. HO–C_6H_4–X **6/1-263**
5 мол.% $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$
20 мол.% dppe, диоксан, DMF/NEt_3 (1:1)
80 °C, 1–2 ч

6/1-264a: α
6/1-264b: β

\+

6/1-265

Опыт	Субстрат	X	Продукт	Выход, %
1	**6/1-262a**	4-OMe	**6/1-264b**:**6/1-265** = 36:64[a]	98
2	**6/1-262a**	2,4,6-Me_3	**6/1-264b**:**6/1-265** = 23:77[a]	98
3	**6/1-262a**	4-Me	**6/1-265**	92
4	**6/1-262a**	2-OMe	**6/1-265**	93
5	**6/1-262a**	H	**6/1-265**	97
6	**6/1-262a**	4-Cl	**6/1-265**	96
7	**6/1-262a**	4-NO_2	**6/1-265**	70
8	**6/1-262b**	4-OMe	**6/1-264a**	98
9	**6/1-262b**	2,4,6-Me_3	**6/1-264a**	90
10	**6/1-282b**	4-Me	**6/1-264a**	80
11	**6/1-262b**	2-OMe	**6/1-264a**	93
12	**6/1-262b**	H	**6/1-264a**:**6/1-265** = 65:35[a]	94
13	**6/1-262b**	4-Cl	**6/1-264a**:**6/1-265** = 68:32[a]	67
14	**6/1-262b**	4-NO_2	**6/1-265**	23

[a] Соотношение продуктов определено с помощью ЯМР ^{1}H.

Схема 6/1.69. Домино-процесс реакция Цудзи–Троста/перегруппировка

Комбинация реакции Цудзи–Троста с присоединением по Михаэлю была использована в синтезе (+)-дигидроэритрамина **6/1-269**, описанном Демайолем с сотр. [128]. Катализируемая Pd реакция аллилового ацетата **6/1-267** с нитрометиларeном **6/1-266** в присутствии Cs_2CO_3 как основания привела к домино-продукту **6/1-268** в виде смеси 4:1 двух диастереомеров с выходом 79%. Дальнейшие превращения диастереомера **6/1-268a** дали искомый дигидроэритрамин **6/1-269** (схема 6/1.70). Интересно, что использование соответствующего аллильного карбоната без дополнительного основания дало только моноалкилированный продукт.

6/1-267
3.6 мол.% [$Pd(PPh_3)_4$], 7.2 мол.% PPh_3
2.0 экв. Cs_2CO_3, THF, 50 °C, 8 ч

6/1-266

6/1-268a: 1β-H (63%)
6/1-268b: 1α-H (16%)

несколько стадий

(±)-дигидроэритрамин (6/1-269)

Схема 6/1.70. Синтез (±)-дигидроэритрамина (**6/1-269**)

6.1.4. Реакции алкинов и алленов

Катализируемое Pd^0 превращение ендиинов представляет высоко эффективный подход к синтезу полициклических соединений с разным размером колец, получаемых варьированием длины насыщенной цепи [129]. Например, реакция соединения **6/1-270** привела к трициклическому продукту **6/1-271** в виде единственного диастереомера. Начальной стадией является хемоселективное гидропалладирование фрагмента пропаргилового эфира в исходном **6/1-270** с образованием Pd-частиц согласно механизму, представленному на схеме 6/1.71. В качестве побочного продукта образуется гексатриен.

Подобным путем ентетраины могут подвергаться пентациклизации, как это наблюдалось для соединения **6/1-272**, которое дало пентациклический продукт **6/1-273** с выходом 66% (схема 6/1.72) В этом случае алкенилпалладиевые частицы образуются при окислительном присоединении Pd^0 к алкенилиодидному фрагменту исходного ентетраина **6/1-272** [130]. Это присоединение по сравнению с подобной реакцией соединения **6/1-270** имеет то преимущество, что хемоселективное образование алкенилпалладиевых частиц полностью контролируется, его недостатком, однако, является меньшая доступность исходного соединения.

Трост и сотр. [131] синтезировали оксагетероциклы с помощью катализируемого палладием присоединения терминальных алкинов к гидроксиалкиноатам,

2.5 мол.% $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$
10 мол.% PPh_3, 20 мол.% HOAc
бензол 70 °C
75%

E = CO_2Me

6/1-270 **6/1-271**

HPdX

Схема 6/1.71. Механизм гидропалладирования ендиинов

сопровождающегося внутримолекулярным присоединением гидроксильной функции к тройной связи. В качестве побочной реакции может происходить простая лактонизация.

Наилучшие результаты были получены при использовании 10 мол.% $Pd(OAc)_2$ и TDMPP при комнатной температуре. В таких условиях из алкина **6/1-274** и гидроксиалкиноата **6/1-275**, вероятно, через енин **6/1-276** с выходом 61% получен целевой продукт **6/1-277**; количество лактона **6/1-278** было ниже 5% (схема 6/1.73). Из нескольких других терминальных алкинов и гидроксиалкиноатов дигидропираны были получены с выходами от 41 до 71%.

1.1 атм CO, 5% $Cl_2Pd(PPh_3)_2$
2 экв. NEt_3, MeOH, 70 °C, 1 сут
66%

E = CO_2Me

6/1-272 **6/1-273**

Схема 6/1.72. Полициклизация ентетраинов

5 мол.% $Pd(OAc)_2$
2 мол.% TDMPP
бензол, к.т.

6/1-274 6/1-275 6/1-276

6/1-277 (61%) 6/1-278 (следы)

Схема 6/1.73. Синтез дигидропиранов

$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$
CH_3COOH/бензол,
к.т., 12 ч
50%

6/1-279 6/1-280

Схема 6/1.74. Синтез трициклических соединений из сахаров

Хольцапфель и сотр. [132] применили карбопалладирование алкинов с последующей циклизацией для синтеза трициклических соединений типа **6/1-280** из производного сахаров **6/1-279** (схема 6/1.74).

Другой многоцелевой домино-процесс для синтеза как карбоциклов, так и гетероциклов – Pd-катализируемая реакция органических галогенидов или трифлатов с алкинами или алленами, которые содержат карбо- или гетеронуклеофил в близком соседстве с указанными функциями (см. схему 6/1.75) [133].

Отдельные примеры реакций этого типа обсуждались в предшествующих разделах, но вследствие важности таких превращений здесь будет дан дополнительный краткий обзор. Одно из первых превращений, основанных на этой стратегии, было описано Иноуе и сотр., которые использовали пропаргиловый алкоксид, арилгалогенид или винилбромид и CO_2 для получения циклических карбонатов. Группа Бальме применила этот подход в синтезе тетрагидрофуранов [135], а также бензилиден- и алкилидентетрагидрофуранов **6/1-284** [136], исходя из алкилиден- или бензилиденмалоната **6/1-282**, арилгалогенида или винилтрифлата (бромида) **6/1-283** и аллильного

Схема 6/1.75. Pd-Катализируемое превращение органических галогенидов или трифлатов с алкинами или алленами, содержащими нуклеофильную функцию

алкоксида или пропаргильных алкоксидов типа **6/1-281**, причем последние более активны в реакиях с малонатом **6/1-282** (схема 6/1.76).

Как было показано Лу и Лю [137], в качестве партнеров реакций сочетания могут быть также использованы аллильные хлориды. Кроме того, домино-процесс можно применить для синтеза бензилиденпирролидинов, что видно на примере реакции N-метилпропаргиламида натрия **6/1-285** с бензилиденмалонатом **6/1-286** и дииодбензолом **6/1-287**, приводящей с выходом 54% к продукту **6/1-289** в виде единственного диастереомера. Предполагается, что реакция протекает через интермедиат **6/1-288** (схема 6/1.77) [138].

Такой подход позволяет также, используя этоксиметиленмалонат, синтезировать фураны с последующим элиминированием–декарбоксилированием.

Схема 6/1.76. Синтез производных фурана

6/1-285 + 6/1-286 + 6/1-287

$PdCl_2(PPh_3)_2$, *n*BuLi, DMSO/THF, к.т.; 54% (единственный диастереомер)

6/1-288 → 6/1-289

Схема 6/1.77. Синтез пирролидинов

6/1-290 + 6/1-291 + 6/1-292

1) $PdCl_2(PPh_3)_2$, *n*BuLi, DMSO/THF, 20 °C; 2) *t*BuOK *in situ*; 56%

6/1-293 → (несколько стадий) бурсеран (**6/1-294**)

Схема 6/1.78. Синтез бурсерана (**6/1-294**)

Этот метод был применен Бальме в формальном синтезе противоопухолевого лигнана бурсерана (**6/1-294**), исходя из соединений **6/1-290**, **6/1-291** и **6/1-292** через фуран **6/1-293** (схема 6/1.78) [139].

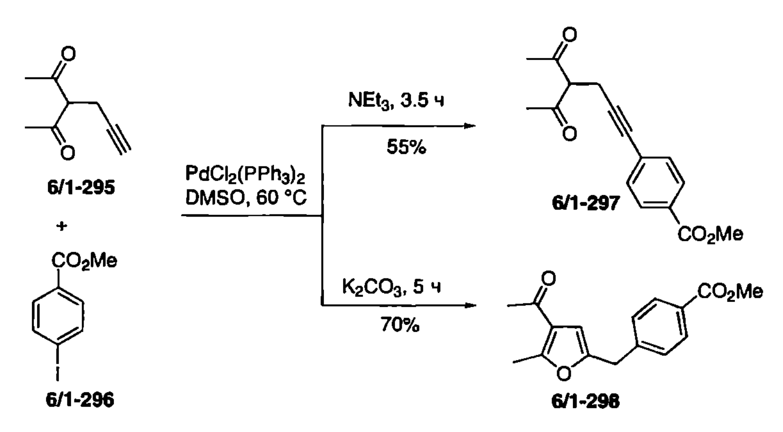


Схема 6/1.79. Реакция 2-пропинил-1,3-дикарбонильных соединений

Фураны типа **6/1-298**, как показали Аркади, Какки и сотр. [140], могут быть получены также с помощью Pd-катализируемой реакции 2-пропинил-1,3-дикарбонильных соединений, например **6/1-295**, с арилгалогенидами **6/1-296** в ДМФА с карбонатом калия в качестве основания (схема 6/1.79).

Этот метод был применен также в синтезе стероидных производных **6/1-300** и **6/1-302** из соединений **6/1-299** и **6/1-301** соответственно (схема 6/1.80).

Более того, группой Ву [141] получены изохинолины и изоиндолы из 2-(2-фенилэтинил)бензонитрила, Ямамото и сотр. [142] – бензопираны из алкинилбензальдегидов, группой Какки [143] синтезированы бензофураны, а Бальме и сотр. [144] – фуро[2,3-*b*]пиридоны.

В рассматриваемом подходе в качестве субстратов вместо алкинов могут быть использованы также алкены. Наконец, в этих домино-процессах

TfO — **6/1-299** → **6/1-300** (56%)

OTf, PhOCO — **6/1-301** → **6/1-302** (66%)

Схема 6/1.80. Введение фуранового фрагмента в молекулу стероида

10 мол.% $Pd(OAc)_2$
20 мол.% PPh_3, 80 °C

27–78%

6/1-303 6/1-304 6/1-305 6/1-306 6/1-307 6/1-308 6/1-309

Схема 6/1.81. Синтез пирролидонов

можно использовать и такие С-нуклеофилы, как бутадиен. Так, Лу и Се [145] при действии на алкин **6/1-303** арилгалогенидов **6/1-304** и аминов **6/1-305** получили замещенные пирролидиноны **6/1-308** через предполагаемые интермедиаты **6/1-306** и **6/1-307**. В качестве побочного продукта был обнаружен гидрированный изоиндол-1-он **6/1-309**, образующийся в результате внутримолекулярного циклоприсоединения из соединения **6/1-303** (схема 6/1.81).

Моуриньо и сотр. представили в одной из недавних публикаций впечатляющую комбинацию катализируемого палладием 6-*экзо*-циклокарбопалладирования и сочетания по Негиши. Используя эту стратегию, авторы смогли синтезировать биоактивные метаболиты витамина D_3 [146].

Другое недавнее достижение в области катализируемых палладием реакций с алкинами – новый многокомпонентный подход, предложенный группой Ли. Исходя из α-бромвиниларенов и пропаргилбромидов, путем комбинации кросс-сочетания и [4+4]-циклоприсоединения удалось осуществить «сборку» восьмичленных карбоциклов. Авторы представили также приводящие к разнообразным циклическим продуктам комбинации кросс-сочетания с реакциями гомо-[4+2]-, гетеро-[4+2]-, гетеро-[4+4]- или -[4+4+1]-аннелирования [147].

6.1.5. Другие превращения, катализируемые Pd^0

Среди Pd-катализируемых домино-реакций очень часто встречаются комбинации, в которых последней стадией является, как уже обсуждалось ранее, внедрение CO. Однако существует возможность того, что внедрение CO происходит в качестве первой стадии после окислительного при-

соединения. Этот процесс, а также амидокарбонилирование, аминирование, арилирование кетонов, изомеризация эпоксидов и реакция с изонитрилами обсуждаются в настоящем разделе.

Типичная вторая стадия после внедрения CO в соединения арил- или алкенилпалладия(II) – это присоединение к алкенам [148]. Однако, как показывают приведенные ниже примеры, могут быть использованы и аллены, если в качестве интермедиата образуется π-аллил-η^3-комплекс палладия, который подвергается нуклеофильному замещению. Так, Альпер и сотр. [148], а также Григг и сотр. [149] описали Pd-катализируемую трансформацию *о*-иодфенолов и *о*-иоданилинов с алленами в присутствии CO. Реакция соединений **6/1-310** или **6/1-311** с алленами **6/1-312** в присутствии Pd^0 в атмосфере CO (1 атм) привела к хроманонам **6/1-314** и хинолонам **6/1-315** соответственно через π-аллил-η^3-комплекс Pd **6/1-313** (схема 6/1.82). Полученные еноны могут быть превращены в γ-аминоспирты с помощью присоединения аминов по Михаэлю с последующим восстановлением. Хинолоны и хроманоны интересны благодаря их выраженной биологической активности в качестве антибактериальных [150], противогрибковых [151] и нейротропных агентов [152].

Другой вариант – реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения *in situ* между полученными енонами и нитронами или азометинилидами, образовавшимися из соответствующих иминов с DBU в реакционной смеси [153].

Арндсен и сотр. [154] описали первый Pd-катализируемый синтез мюнхнонов **6/1-318** из иминов **6/1-316**, хлорангидридов **6/1-317** и CO. Образовавшийся 1,3-диполь **6/1-318** может реагировать с присутствующим в реакционной смеси алкином **6/1-319**, давая с хорошими выходами пиррол **6/1-321** через аддукт **6/1-320**. Наилучшие результаты в этом четырехкомпонентном домино-процессе были получены при использовании предварительно полученного катализатора **6/1-322** (схема 6/1.83).

Как указано выше, Pd-катализируемые превращения могут также комбинироваться с перегруппировкой Коупа. Область применения перегруппировки

6/1-310: X = O
6/1-311: X = NTs
+
(1–3 экв.)
6/1-312

5 мол.% $[Pd(PPh_3)_4]$
2.0 экв. K_2CO_3
1 атм CO, толуол
45–70 °C, 16–72 ч

6/1-313: X = O или NTs

6/1-314: X = O
6/1-315: X = NTs
21 пример: 36–99%

Схема 6/1.82. Синтез хроманонов и хинолонов

а) 5 мол.% предварительно полученного Pd-катализатора, 15 мол.% P(*o*-толил)$_3$, *i*-Pr_2NEt, CH_3CN/THF
Tol = *n*-толил; An = pC_6H_4OMe; $R^1 = R^2 = R^3$ = арил, алкил;
$R^4 = R^5$ = H, арил, электроноакцепторные группы

Схема 6/1.83. Четырехкомпонентный синтез пирролов

Коупа в огромной мере увеличилась благодаря подходу, использующему анионную окси-реакцию Коупа, которая позволяет ускорить процесс приблизительно в 10^{10}–10^{17} раз [155]. Однако в некоторых случаях даже этого недостаточно (как показано в синтезе фомоидридов [156]) из-за плохого перекрывания участвующих в реакции орбиталей [157]. Лейтон и сотр. предложили использовать бициклический 1,5-диен **6/1-326** с лактонным фрагментом, имеющим существенное напряжение и искажение формы, которые могли бы уменьшиться при перегруппировке Коупа с получением продукта **6/1-327**. Действительно, перегруппировка протекала при 110 °C, благодаря чему удалось избежать образования побочных продуктов [158]. Лактонный фрагмент был введен Pd-катализируемым карбонилированием винилтрифлата **6/1-325** при 75 °C, сопровождавшимся перегруппировкой при 110 °C промежуточного лактона **6/1-326** (схема 6/1.84).

Важные как для химии, так и для биологии N-ацил-α-аминокислоты легко получаются катализируемой переходными металлами трехкомпонентной домино-реакцией из альдегида, амида и CO. Хотя в большинстве случаев в этом процессе используют кобальт, Беллер и сотр. [159] недавно показали, что палладий имеет более высокую каталитическую активность и может быть применен в более мягких условиях. Среди многих реакций, разработанных Беллером и сотр., описано амидокарбонилирование ацетамидов **6/1-328** и ароматических альдегидов **6/1-329**, приводящее к аминокислотам **6/1-330** (схема 6/1.85). Показано, что электронодонорные заместители в ароматическом альдегиде увеличивают скорость реакции.

Очень полезная Pd-катализируемая домино-реакция, включающая формальное амидирование по Бухвальду–Хартвигу и C–H-активацию с образованием связи арил–арил, была недавно разработана Чжу и сотр. [160].

(7*S*)-фомоидрид A (CP-225, 917) (**6/1-323**)
(7*R*)-фомоидрид C (**6/1-324**)

6/1-325

95% 20 мол.% $[Pd(PPh_3)_4]$, iPr_2NEt, 54 атм CO, PhCN, 75–110 °C

6/1-326

6/1-327: R = (*E*)-MeCH=CH$(CH_2)_5$–

Схема 6/1.84. Синтез скелета фомоидрида

Продуктами являются такие полигетероциклы, как **6/1-332**, получаемые из линейных диамидов **6/1-331**. Привлекает также возможность получения азафенантренов **6/1-333** – **6/1-336**, аннелированных с кольцевыми системами среднего размера и макроциклами благодаря более длинным цепочкам между амидными функциями (схема 6/1.86). Интересно также наблюдение, что при замещении одного из атомов иода в соединении **6/1-331** не получается ожидаемый 1,4-бензодиазепин-2,5-дион. Таким образом, можно полагать, что в двух различных Pd-катализируемых процессах образования связи действует нечто вроде кооперативного эффекта.

Чжу и сотр. нашли интересный способ синтезировать различные гетероциклические структуры из одинаковых исходных соединений путем простой замены металла-катализатора [161].

Используя Pd-катализируемое амидирование как первую стадию, Эдмондсон и сотр. [162] разработали синтез 2,3-дизамещенных индолов **6/1-340** взаимодействием соединений **6/1-337** и **6/1-338** с каталитическими количествами $Pd_2(dba)_3$ и лигандом **6/1-341**. Для достижения хороших результатов через 12 ч необходимо добавить вторую порцию Pd. На первой стадии образуется енаминон **6/1-339**, который затем циклизуется по реакции Хека с образованием продукта **6/1-340**. Аналогично реакция соединений **6/1-337** и **6/1-342** привела к продукту **6/1-343** (схема 6/1.87). Движущей силой миграции арила является, возможно, образование стабильного индольного фрагмента.

Группа Альпера [163] сообщила о высокоэффективном двойном карбогидроаминировании при получении амидов α-аминокарбоновых кислот **6/1-345**

Опыт	Ar	σ_p[а]	(100 °C, 12 ч) Выход, %[б]	TON[в]	(120 °C, 15 ч) Выход, %[б]	TON[в]
1	MeO (4-метоксифенил)	–0.27	75	300	–	–
2	4-метилфенил	–0.17	86	344	95	380
3	Cl (4-хлорфенил)	0.30	65	260	–	–
4	Cl (2-хлорфенил)	–	56	224	–	–
5	Cl (3-хлорфенил)	–	63	252	–	–
6	MeO_2C (4-)	0.39	52	208	89	356
7	F_3C (4-)	0.54	42	168	82	328
8	S (3-тиенил)	–	–	–	42[г]	168

[а] Константы Гаммета для *пара*-заместителей.
[б] Выход выделенного продукта.
[в] TON (моли продуктамоль катализатора).
[г] 60 ч, 125 °C.

Схема 6/1.85. Катализируемое палладием амидокарбонилирование ароматических альдегидов

из арилиодидов и первичных аминов **6/1-344** обычно с высоким выходом (схема 6/1.88); можно использовать арилиодиды как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями.

Катализируемое палладием арилирование кетона, сопровождающееся внутримолекулярной циклизацией образовавшегося енолята с участием имеющегося в одном из субстратов фрагмента простого аллильного силилового эфира, привело, как сообщили Уиллс и сотр. [164], к прямому образованию 1-винил-1*H*-изохромена.

Эпоксиды являются реакционноспособными субстратами, которые могут легко изомеризоваться в альдегиды или кетоны. Кулавец и сотр.

Pd(dppf)Cl_2, DMSO
KOAc, 120 °C

6/1-331a–e

6/1-332a: R^1= H (51%)
6/1-332b: R^1= Me (98%)
6/1-332c: R^1= Bn (91%)
6/1-332d: R^1= *i*Pr (83%)
6/1-332e: R^1= Me_2CHCH_2 (94%)

6/1-333 (18%)
6/1-334 (57%)
6/1-335 (48%)
6/1-336 (47%)

Схема 6/1.86. Синтез замещенных 5,6-дигидро-8*H*-[5,7-*a*]диазациклогепта[*jk*]-фенантрен-4,7-дионов

$Pd_2(dba)_3$, THF, **6/1-341**
$CsCO_3$, 80 °C, 12 ч
затем $Pd_2(dba)_3$, **6/1-341**, 24 ч

6/1-337 **6/1-338** **6/1-339**

6/1-341 **6/1-340**

$Pd_2(dba)_3$, THF, **6/1-341**
$CsCO_3$, 80 °C, 12 ч
затем $Pd_2(dba)_3$, **6/1-341**
24 ч
84%

6/1-337 **6/1-342** **6/1-343**

Схема 6/1.87. Синтез индолов

PhI + RNH_2 →(Pd/C, CO/H_2, NEt_3, MS 4 Å; $-RNH_3^{\oplus}I^{\ominus}$) **6/1-345** + **6/1-346** + **6/1-347**

6/1-344a: R = циклогексил
6/1-344b: R = *n*-Bu
6/1-344c: R = бензил

Опыт	Амин	CO, атм	H_2, атм	T, °C	Продукт, %[a]		
					6/1-345	**6/1-346**	**6/1-347**
1	**6/1-344a**	54	7	120	87	5	0
2	**6/1-344a**	54	7	120	59	41	следы
3	**6/1-344a**	54	7	120	66	18	10
4	**6/1-344a**	54	14	105	46	18	18
5	**6/1-344a**	48	20	120	77	9	следы
6	**6/1-344a**	54	27	120	73	8	0
7	**6/1-344b**	48	20	120	67	29	следы
8	**6/1-344c**	54	7	120	24	34	5

[a] Условия реакций: 1 ммоль ArI, 10 ммоль амина, 3 мл NEt_3, 1 г MS 4 Å, 10% 0.02 ммолярного Pd/C и CO/H_2; продолжительность реакции 24 ч.

Схема 6/1.88. Катализируемое палладием двойное карбогидроаминирование иодбензола

скомбинировали Pd-катализируемую изомеризацию моно- и диэпоксидов **6/1-348** или **6/1-349** и **6/1-352** или **6/1-353** с последующей альдольной конденсацией, приводящей либо к циклопентенонам, либо к циклогексенонам **6/1-350**, **6/1-351**, **6/1-354** и **6/1-355** соответственно (схема 6/1.89) [165].

Наконец, Каррен и сотр. [166] разработали Pd^0-катализируемый домино-процесс синтеза камптотецина (**6/1-356**) и аналогов. Это природное

6 мол.% $Pd(OAc)_2$, 18 мол.% PBu_3, 1–4 экв. $NaHCO_3$, MS 3 Å, *t*BuOH, Δ

6/1-348: n = 1
6/1-349: n = 2

6/1-350: n = 1, 80%
6/1-351: n = 2, 70%

12 мол.% $Pd(OAc)_2$, 36 мол.% PBu_3, 3 экв. $NaHCO_3$, $MgSO_4$, *t*BuOH, Δ

6/1-352: n = 1
6/1-353: n = 2

6/1-354: n = 1, 84%
6/1-355: n = 2, 35%

Схема 6/1.89. Синтез циклопентенонов и циклогексенонов

Схема 6/1.90. Синтез аналога камптотецина DB-67 (**6/1-360**)

соединение является очень сильным противоопухолевым агентом [167]; оно содержит скелет 11*H*-индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-она, который найден также в маппицине [168] и в новом перспективном аналоге DB-67 (**6/1-360**); последний в настоящее время проходит доклиническую разработку для лечения онкологических заболеваний. Указанный скелет может быть просто получен при радикальной домино-реакции арилизонитрила и 6-иод-N-пропаргилпиридона с выходом 40-60% [170]. Целевой продукт доступен также с помощью Pd-катализируемого домино-процесса. Реакция изонитрила **6/1-357** с иодпиридоном **6/1-358** протекала в присутствии 1.5 экв. Ag_2CO_3 и 20 мол.% $Pd(OAc)_2$ в толуоле, однако превращение промежуточного продукта **6/1-359** было неполным. Проблема была решена путем фильтрации и упаривания смеси продуктов с последующим добавлением новой порции $Pd(OAc)_2$ и Ag_2CO_3 с применением тех же условий реакции. По такой методике противоопухолевый агент DB-67 (**6/1-360**) был синтезирован из соединений **6/1-357** и **6/1-358** с выходом 53% после удаления защитных групп (схема 6/1.90).

6.1.6. Превращения, катализируемые палладием(II)

Наиболее важной реакцией, основанной на Pd^{II}-катализе, является Вакер-процесс [171], который используется в промышленности для синтеза ацетальдегида из этилена. Этот процесс может быть скомбинирован

Схема 6/1.91. Энантиоселективный синтез витамина E (**6/1-366**)

с реакцией Хека; он был использован Титце и сотр. [172] в эффективном энантиоселективном синтезе витамина E (**6/1-366**) [173] с BOXAX (**6/1-365**) в качестве лиганда (схема 6/1.91) [174]. Таким путем хромановый бицикл и части боковой цепи витамина E могут быть введены в одном процессе. Так, реакция соединения **6/1-361** с акрилатом **6/1-362** в присутствии замещенного бинафтила **6/1-365**, бензохинона и Pd(TFA)$_2$ привела к продукту **6/1-364** с выходом 84% и *ee* 96%. Можно полагать, что в этом процессе интермедиатом, реагирующим с метилакрилатом, является палладированный хроман **6/1-363**. Использование метилвинилкетона дало сходные результаты. Продукт домино-процесса в несколько стадий был далее превращен в витамин E (**6/1-366**) [175].

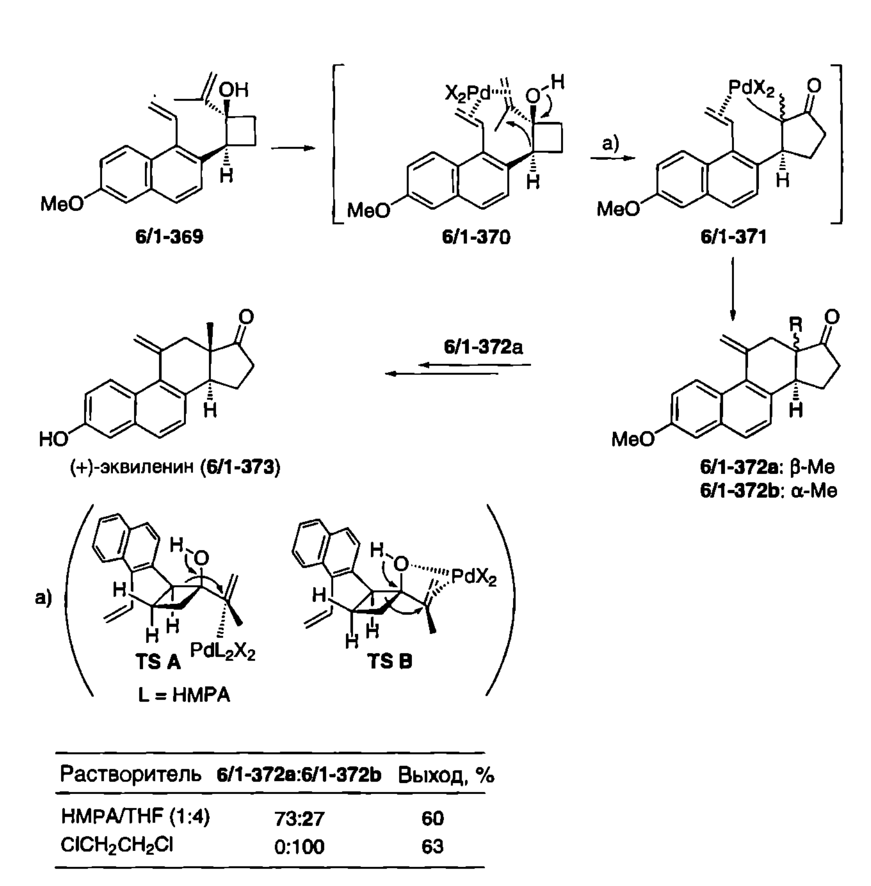
Другой пример управляемого Pd^{II} домино-процесса – реакция алкина **6/1-367** с CO на твердой подложке, приводящая к бензо[*b*]фурану **6/1-368** (схема 6/1.92). С использованием этой методики были получены девяносто различных бензо[*b*]фуранов с чистотой >90% в большинстве случаев [176].

6/1-367 → 6/1-368

1.2 экв. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$-dppp
CO, CsOAc
R^2OH, 45 °C, 48 ч

Схема 6/1.92. Синтез бензофуранов

Нэмото, Ихара и сотр. [177] использовали Pd^{II}-катализируемый доминопроцесс для синтеза стероида эквиленина (**6/1-373**) (схема 6/1.93); синтез включает увеличение цикла с последующей реакцией Хека. В этом процессе интересно почти полное обращение фациальной селективности при использовании различных растворителей. Так, реакция соединения **6/1-369** с $Pd(OAc)_2$ при комнатной температуре в смеси HMPA/THF (1:4) дает с выходом 60% два диастереомера **6/1-372a** и **6/1-372b** в соотношении 73:27,



Растворитель	6/1-372a:6/1-372b	Выход, %
HMPA/THF (1:4)	73:27	60
$ClCH_2CH_2Cl$	0:100	63

Схема 6/1.93. Синтез (+)-эквиленина (**6/1-373**)

Схема 6/1.94. Катализируемое палладием домино-циклоалкенилирование

в то время как в дихлорметане образуется только последний с выходом 63%. Можно предположить, что интермедиатами являются Pd-комплексы **6/1-370** и **6/1-371** в виде двух переходных структур **TS A** и **TS B**, которые объясняют разную фациальную селективность.

Тоёта, Ихара и сотр. [178] использовали комбинацию превращений типа Вакер-процесса и реакции Хека для построения скелета цедрана. Так, реакция соединения **6/1-374** при использовании 10 мол.% $Pd(OAc)_2$ в атмосфере O_2 привела к домино-продукту **6/1-375** с выходом 30%. Кроме того, с выходом 58% был получен продукт моноциклизации **6/1-376** (схема 6/1.94).

Ганье и сотр. описали Pd^{II}- или Pt^{II}-индуцированную полициклизацию соединений, содержащих две или даже три двойных связи C=C и гидроксильную группу [179]. Так, реакция соединения **6/1-377** с эквимолярным количеством Pt^{II}-комплекса **6/1-378** привела к коплексу Pt–алкил **6/1-379**. Обработка последнего $NaBH_4$ привела с выходом 86% к тетрациклическому продукту **6/1-380** в виде смеси (96:3:1) диастереомеров (схема 6/1.95). Было сделано предположение, что в домино-процессе в качестве интермедиатов образуются карбокатионы.

Схема 6/1.95. Полициклизация с участием Pt^{II}

PdCl2(MeCN)2, CuCl2
HOAc/MeCN, 20 °C
77%

6/1-381 6/1-382

Схема 6/1.96. Образование дигидропиранов, катализируемое Pd^{II}

Хольцапфель и сотр. [180] превратили псевдогликаль **6/1-381** в дигидропиран **6/1-382**, использовав $PdCl_2(MeCN)_2$ в присутствии $CuCl_2$ в уксусной кислоте или ацетонитриле (схема 6/1.96). Этот процесс включает раскрытие ацетального фрагмента с последующими превращением типа Вакер-процесса, элиминированием $HPdL_2Cl$ и изомеризацией образовавшейся двойной связи.

Лдойд-Джонс, Букер-Милбурн и сотр. описали новое Pd^{II}-катализируемое диаминирование 1,3-бутадиенов **6/1-384** мочевинами **6/1-383**, приводящее к продуктам **6/1-385** (схема 6/1.97) [181]. Лучшие результаты были получены в присутствии *п*-бензохинона, в то время как соли меди ингибировали каталитический цикл.

Как описано в предыдущих разделах, многие домино-реакции начинаются с образования винилпалладиевых частиц, возникающих в результате окислительного присоединения винилгалогенидов или трифлатов к Pd^0. В то же время такой интермедиат может быть получен присоединением нуклеофила к аллену, координированному двухвалентным палладием. Обычно, чтобы возник каталитический цикл, нужно добавлять какой-нибудь

1.2 экв. 6/1-384
5 мол.% PdCl2(MeCN)2
DME, 60 °C, 18–48 ч
1.0 экв.

6/1-383 6/1-385a 6/1-385b

Опыт	R	Соотношение 6/1-385a/6/1-385b	Выход, % 6/1-385a/b
1	Me	67/33	29
2	Et	77/23	81
3	Bu	90/10	82

Схема 6/1.97. Катализируемое Pd^{II} 1,2-диаминирование изопрена N,N-диалкилмочевинами

8 примеров
например: $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = Et$
6/1-388: 71% (1.7:1), **6/1-389**: следы

Схема 6/1.98. Синтез уретанов

окислитель для регенерации Pd^{II} из Pd^0. Лу и сотр. [182] для регенерации частиц Pd^{2+} использовали реакцию протонолиза образующейся связи углерод–палладий в присутствии избытка галогенид-ионов. Так, реакция аллена **6/1-386** с акролеином в присутствии Pd^{2+} и LiBr привела главным образом к продукту **6/1-388**. В некоторых реакциях в качестве побочного продукта образовывалось соединение **6/1-389** (схема 6/1.98).

Похожий подход использовала группа Алькайде [183] в синтезе трициклических β-лактамов **6/1-391** из диенинов **6/1-390** (схема 6/1.99). В этом домино-процессе первоначально возникающий π-аллильный Pd-комплекс вступает с N-нуклеофилом уретанового фрагмента в реакцию, которая приводит к образованию связи C–N и винилгалогенидного фрагмента. Заключительная стадия – внутримолекулярное превращение типа реакции Хека между винилгалогенидным и алкиновым фрагментами с замещением Pd на бромид-анион. В этой трансформации для окисления образовавшегося Pd^0 в Pd^{II} используется $O_2/Cu(OAc)_2$.

Последний пример методологии, использующей комбинацию Pd^{II}-катализируемых Вакер-процесса и реакции Хека, опубликовали Равал и сотр. В полном синтезе микаламида А межмолекулярное Вакер-окисление с участием метанола как нуклеофила и последующая циклизация по реакции Хека привели к тетрагидропирановому фрагменту в виде смеси диастереомеров состава 5.7:1 [184].

Схема 6/1.99. Синтез трициклических β-лактамов

6.2. Превращения, катализируемые родием

Два важных катализируемых родием превращения широко используются как первая ступень домино-процессов. Первое – образование кетокарбеноидов при обработке диазокетосоединений солями Rh^{II}. Оно сопровождается далее генерированием 1,3-диполя путем внутримолекулярной циклизации кетокарбеноида по соседней кетогруппе и меж- или внутримолекулярным 1,3-диполярным циклоприсоединением. Здесь важно отметить, что внедрение может происходить и по карбонильным группам альдегидов, сложных эфиров и амидов. Кроме того, в этом разделе будут также рассмотрены циклоприсоединения Rh-карбенов и кольчато-цепная изомеризация.

Второе – катализируемое родием гидроформилирование, широко используемое в домино-реакциях. Само по себе оно является очень важным промышленным процессом получения альдегидов из алкенов и монооксида углерода, в котором также применяются родиевые катализаторы.

6.2.1. Образование карбенов

Падвой с сотр. опубликовано много примеров катализируемого Rh^{II} образования карбенов из диазокетосоединений (особенно при синтезе природных соединений) [185]. Так, соединение **6/2-3** с пентациклическим скелетом аспидоспермовых алкалоидов удалось построить с выходом 95% реакцией диазосоединения **6/2-1** с Rh^{II} через карбонилилид **6/2-2** [186]. Подобным образом из соединения **6/2-8** с Rh^{II} в присутствии имина, участвующего в 1,3-диполярном циклоприсоединении с промежуточно образующимся карбонилилидом, получено соединение **6/2-9**, представляющее центральную часть скелета рибазина (**6/2-4**) и родственных природных продуктов **6/2-5** – **6/2-7** [187]. Подробно изучены также различные типы карбонильных соединений [188]. Другой подход связан с использованием диазокетонов с алкиновой группой; эти соединения претерпевают внедрение первоначально образующегося кетокарбеноида, что приводит к новому карбеноиду, реагирующему далее с карбонильной группой, в результате чего образуется фурановый цикл. Если исходные соединения содержат дополнительно связь С=С, может происходить внутримолекулярное [4+2]-циклоприсоединение, как в случае превращения соединения **6/2-10** в **6/2-11** [189] (схема 6/2.1).

Подобный подход был применен и другими группами. Так, Мутусами с сотр. синтезировали циклооктаноидные системы **6/2-14** и **6/2-15** из соединений **6/2-12** и N-фенилмалеимида или диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в качестве 1,3-диполярофилов через промежуточные диполи **6/2-13** (схема 6/2.2) [190].

Те же авторы синтезировали новые оксациклоалканоны с кислородным мостиком, причем в процессе их образования карбонильная группа всегда действует как 1,3-диполярофил, даже если применяют α,β-непредельные

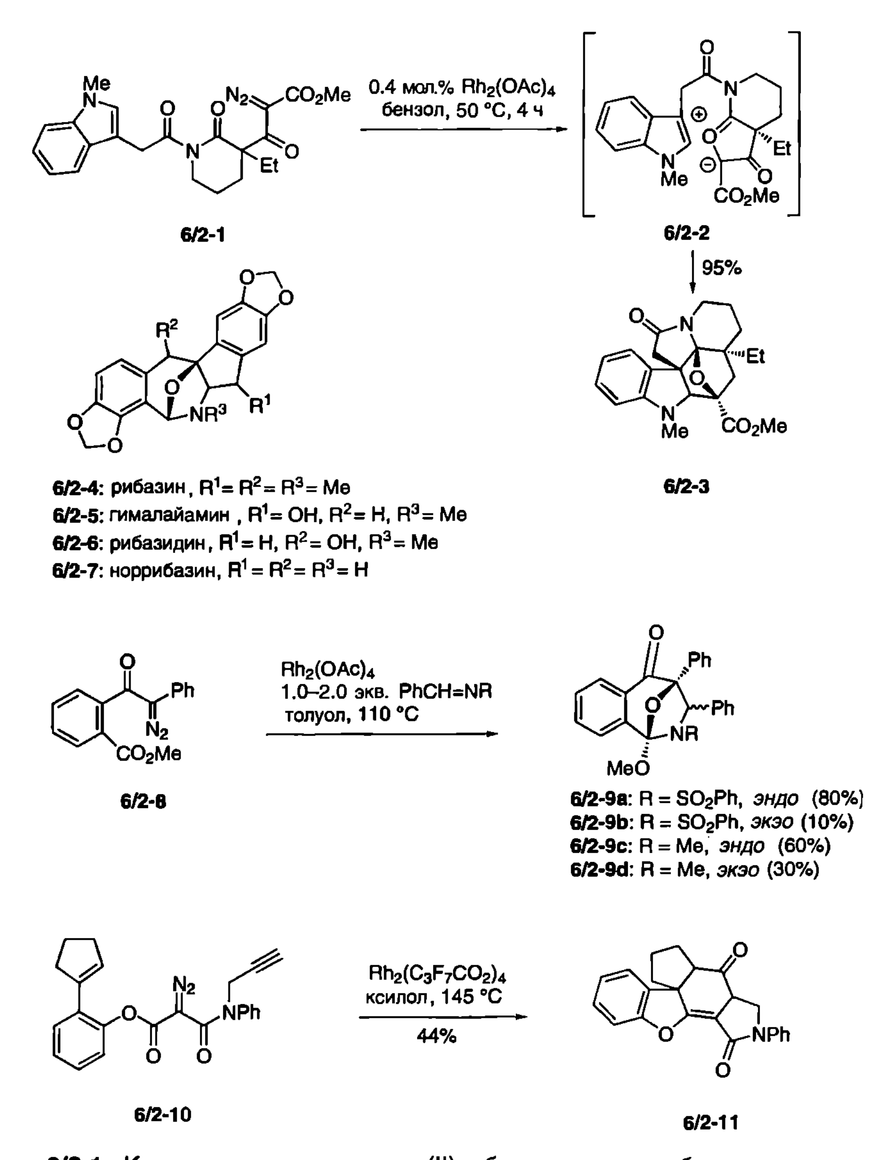


Схема 6/2.1. Катализируемое родием(II) образование карбенов из диазосоединений

альдегиды. Так, взаимодействие соединений **6/2-16** с алифатическими или ароматическими альдегидами **6/2-17** в присутствии каталитических количеств ацетата родия приводит региоселективно к продуктам **6/2-18**. Из α,β-непредельных альдегидов **6/2-20** при использовании в качестве субстрата диазосоединения **6/2-19** были получены только циклоаддукты **6/2-21** (схема 6/2.3) [191]

6/2-12 6/2-13

MeO2C–C≡C–CO2Me

6/2-14

$R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$: выход 61%
(6 примеров: выход 49–64%)

6/2-15

$R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = H$: выход 61%

Схема 6/2.2. Синтез аннелированных циклооктаноидов

6/2-16

6/2-17a: $R^2 = Me$
6/2-17b: $R^2 = OMe$
6/2-17c: $R^2 = H$

6/2-18

$R^1 = R^2 = CH_3$: выход 79%
(4 примера: выход 63–79%)

6/2-19

6/2-20a: R = Ph
6/2-20b: R = Me

6/2-21a: R = Ph (73%)
6/2-21b: R = Me (64%)

Схема 6/2.3. Синтез оксациклоалканонов с кислородным мостиком

(a*R*,7*S*)-колхицин **(6/2-22)**

3 мол.% $Rh_2(OAc)_4$ толуол, кипяч. 62%

6/2-23 **6/2-24** **6/2-25** **6/2-26**

6/2-25:**6/2-26** = 14:1

Схема 6/2.4. Синтез скелета колхицина

Шмальц с сотр. [192] разработали эффективный путь построения скелета колхицина (**6/2-22**) реакцией соединений **6/2-23** с каталитическими количествами ацетата родия, приводящей через промежуточный 1,3-диполь **6/2-24** к рацемату **6/2-25** с выходом 62%. В качестве побочного продукта обнаружено также небольшое количество диастереомера **6/2-26** (схема 6/2.4).

Группа Чиу [193] использовала этот домино-процесс для подхода к псевдоларовой кислоте **6/2-27**, а именно для получения из дикетона **6/2-28** смеси (1:1) диастереомеров **6/2-29** и **6/2-30** (схема 6/2.5). Попытки использовать хиральные родиевые комплесы для повышения стереоселективности мало изменили соотношение этих продуктов. Псевдоларовые кислоты A, B и C являются дитерпеноидами, выделенными из коры корней лжелиственницы Кемпфера (*Pseudolarix kaempferi* Gordon, Pinaceae), и компонентами традиционного китайского лекарства, называемого туцзиньпи.

6/2-27a: R = Me псевдоларовая кислота A
6/2-27b: R = CO_2Me псевдоларовая кислота B

1 мол.% родиевого катализатора, бензол, к.т.

6/2-28 → 6/2-29 + 6/2-30

Катализатор	Выход, %	6/2-29	6/2-30
$Rh_2(OAc)_4$	66	1.25	1
$Rh_2(cap)_4$	69	1.1	1

cap – капролактам

Схема 6/2.5. Подход к синтезу псевдоларовой кислоты

Они проявляют противогрибковую активность и цитотоксичность на субмикромолярном уровне [194].

Недавно Ходжсон и сотр. показали, что эта домино-реакция действительно может быть осуществлена энантиоселективно [195]. Так, обработка соединения **6/2-31** комплексом Rh_2 с фосфатным производным BINOL **6/2-34** при –15 °C приводит с выходом 66% и *ee* 90% к продукту (+)-**6/2-33**, вероятно, через интермедиат **6/2-32** (схема 6/2.6). Применялись также и другие субстраты и катализаторы, хотя селективность при этом была ниже.

Изучена также домино-реакция карбонилилида из диазокетона, сопровождаемая 1,3-диполярным циклоприсоединением, с использованием в качестве катализатора комплексов рутения(II) с порфиринами **6/2-39** [196]. Более того, Че с сотр. [197] использовали рутениевый катализатор **6/2-39** для трехкомпонентного превращения имина **6/2-35**, α-диазоэфира **6/2-36** и алкена **6/2-37** в пирролидины через промежуточный азометинилид вместо карбонилилида (схема 6/2.7). Домино-процесс происходит также при использовании алкинов вместо алкенов, что приводит к 2,3-пирролинам даже с бóльшими выходами.

Саба с сотр. использовали другое разложение α-диазокетоэфира для синтеза индолизидиновых алкалоидов [198] (схема 6/2.8). Можно предположить, что сначала образуется илид аммония, который далее претерпевает 1,2-сдвиг с расширением цикла. Так, реакция соединения **6/2-40** с $Rh_2(OAc)_4$ привела с выходом 85% к смеси (72:28) продуктов **6/2-41**

Схема 6/2.6. Энантиоселективная домино-реакция, включающая образование карбена и 1,3-диполярное циклоприсоединение

и **6/2-42**. Можно использовать также $Cu(acac)_2$, при этом достигаются даже большие выходы, но селективность ниже (65:35).

Описанные выше примеры ясно показывают значение катализируемого родием переноса карбена, полученного из диазосоединений, на карбонильную и иминогруппы. Однако область его применения даже шире, поскольку карбены способны присоединяться также по связям С=С с последующей кольчато-цепной изомеризацией или циклоприсоединением, которые приводят к циклопропану; последний подвергается сигматропной перегруппировке.

Маас с сотр. показали, что катализируемое родием разложение винилдиазоацетата **6/2-44** в присутствии семициклических енаминокарбонильных соединений **6/2-43** приводит к бетаинам типа **6/2-45** с образованием в качестве интермедиата спиросоединения, которое претерпевает упомянутую выше кольчато-цепную изомеризацию [199] (схема 6/2.9).

Группой Штольца описан пример, включающий перегруппировки Бамфорда–Стивенса и Кляйзена, в котором катализируемая родием стереоселективная миграция диазоалканов **6/2-47** приводит к 1,5-диенам **6/2-49** через карбены **6/2-48** [200] (схема 6/2.10). Указанные диены далее подвергаются перегруппировке Кляйзена, что приводит с хорошими выходами (и часто с высокой диастереоселективностью) к альдегидам **6/2-50**. Необходимые диазоалкены **6/2-47** могут образовываться *in situ* при термическом разложении гидразонов **6/2-46**. Реакция имеет общий характер и допускает наличие ароматического, алкильного или алкенильного заместителя вблизи гидразонной функции. При использовании подходящего исходного

Опыт	Диполярофил	Продукт	T, °C	Выход, %
1			к.т.	63
2			к.т.	57
3			к.т.	61
4			50	45
5			50	51
6			50	52

Схема 6/2.7. Трехкомпонентная реакция α-диазоэфира, имина и алкена

Схема 6/2.8. Синтез индолизидиновых алкалоидов

Схема 6/2.9. Катализируемое родием разложение винилдиазоацетата с кольчато-цепной изомеризацией

соединения процесс может быть расширен реакцией Принса в результате обработки реакционной смеси Me_2AlCl.

Группа Дэвиса описала несколько примеров катализируемого родием разложения диазосоединения и последующего [2+1]-циклоприсоединения с образованием дивинилциклопропанов, которые далее подвергаются перегруппировке Коупа. Реакция производного пиррола **6/2-51** и диазосоединения **6/2-52** приводит через производное циклопропана **6/2-53** к тропановой системе **6/2-54** (схема 6/2.11) [201]. При использовании (*S*)-лактата или (*R*)-пантолактона в качестве хиральных добавок к указанному диазосоединению в обоих случаях может быть достигнута диастереоселективность до 90:10.

Те же авторы смогли провести этот домино-процесс энантиоселективно, используя комплекс родия с производным пролина **6/2-57** (Rh_2(*S*-DOSP)$_4$) как хиральный катализатор циклопропанирования [202]. Реакция 2-диазобутеноата **6/2-56** с алкенами **6/2-55** в присутствии катализатора **6/2-57** привела в первую очередь к циклопропановому производному **6/2-58**, из которого далее в результате перегруппировки через промежуточную структуру, имеющую форму ванны, были получены циклогептадиены **6/2-59**. При этом энантиоселективность достигала *ee* 98%, а выходы были от хороших до превосходных. Подобные превращения можно осуществлять и внутримолекулярно с энантиоселективностью до *ee* 93% [203]. Однако межмолекулярные реакции часто дают лучшую энантиоселективность. Этот метод может также использоваться для получения из соединений **6/2-60** и **6/2-61** анеллированных циклогептадиенов **6/2-62** (схема 6/2.12).

1 мол.% $Rh_2(OAc)_4$
$ClCH_2CH_2Cl$, 80–130 °C

6/2-46 → **6/2-47** → **6/2-48** → **6/2-49** → **6/2-50**

Опыт	Субстрат	Продукт	Выход, %
1			79% (*dr* > 20:1)
2			72% (*dr* > 6:1)[a]
3			86%
4			68% (*dr* > 20:1)[a]
5			63% (*dr* > 20:1)[a]

[a] Последующая обработка Me_2AlCl при –40 °C

Схема 6/2.10. Синтез альдегидов и «продуктов Принса» из гидразонов

1 мол.% $Rh_2(OOct)_4$
гексан, кипяч.

6/2-51 6/2-52 6/2-53

R = ... 58% (*dr* 90:10)

R = ... 69% (*dr* 89:17)

6/2-54

Схема 6/2.11. Синтез тропановой системы

6/2-57

$Rh_2(S\text{-}DOSP)_4$, –78 °C

6/2-55 6/2-56 6/2-58

6/2-59 (*ee* 60–98%)

$Rh_2(S\text{-}DOSP)_4$, –78 °C

6/2-60a

6/2-61a: n = 1
6/2-61b: n = 2

6/2-62

6/2-62	n	*ee*, %	Выход, %
a	2	94	62
b	1	81	60

Схема 6/2.12. Энантиоселективное образование циклогептадиеновых производных

6.2.2. Реакции гидроформилирования

Синтез альдегидов из алкенов с использованием CO, водорода и гомогенного катализатора, известный как гидроформилирование, является очень важным промышленным процессом [204]. Его использование дает ежегодно свыше 7 млн т оксопродуктов, главным образом бутанола и бутаналя из пропилена. Для повышения эффективности этого процесса его можно комбинировать по типу домино с другими превращениями. Айльбрахт с сотр. использовали альдольную реакцию Мукайямы в качестве второй стадии, как это показано для субстрата **6/2-63**, который в течение 3 сут превращается в продукт **6/2-65** с выходом 91% через промежуточное образование аддукта **6/2-64** (схема 6/2.13) [205]. Однако при продолжительности реакции 20 ч последний является основным продуктом.

Подобным путем из ациклических ненасыщенных 1,3-дикарбонильных соединений могут быть получены карбоциклы с четвертичным центром [206]. Другой комбинацией является описанный Брайтом с сотр. процесс, включающий гидроформилирование, олефинирование по Виттигу и гидрирование [207]. Эта группа разработала также удобную доминопоследовательность: гидроформилирование/реакция Кнёвенагеля/гидрирование/декарбоксилирование (схема 6/2.14) [208]; типичным примером такой последовательности является превращение соединения **6/2-66** в присутствии моноэфира малоновой кислоты в продукт **6/2-67** с выходом 41% и соотношением *син/анти* 96:4. Можно предполагать, что промежуточными при этом являются соединения **6/2-68** и **6/2-69** .

Некоторые биологически активные природные соединения, такие как дигидроклеродин [209] и афлатоксины типа **6/2-70** [210], имеют фрагмент внутреннего ацеталя. Эффективный путь его построения описан Айльбрахтом и сотр. с использованием гидроформилирования ендиолов **6/2-71**, приводящего к тетрагидрофуробензофуранам **6/2-72** (схема 6/2.15) [211].

Указанная группа разработала также эффективный подход к индолам, в котором используется комбинация: гидроформилирование/синтез индолов по Фишеру [212]. При оптимизированных условиях (0.5 мол.% $RhCl(COD)_2$

OTMS

$[Rh(cod)Cl]_2$
CO/H_2 1:1, 80 бар
90 °C, CH_2Cl_2

O H OTMS

O

6/2-63 **6/2-64** **6/2-65**

	6/2-64	6/2-65
20 ч	50% (*dr* 6:1)	минорные количества
3 сут	–	91%

Схема 6/2.13. Домино-процесс, включающий гидроформилирование и реакцию Мукайямы

Схема 6/2.14. Домино-процесс, включающий гидроформилирование, реакцию Кнёвенагеля, гидрирование, декарбоксилирование

или $Rh(CO)_2(acac)$, 50 бар CO и 20 бар H_2, 100–120 °C) из смеси 1,1-дизамещенного алкена **6/2-73**, фенилгидразина **6/2-74** и *p*-TsOH получены индолы **6/2-75** с общим выходом 50–70% (схема 6/2.16).

Как показано Хоффманом с сотр., гидроформилирование можно также комбинировать с аллилборированием или вторым гидроформилированием, что позволяет синтезировать карбоциклы и гетероциклы [213]. Хорошая региоселективность, особенно в отношение линейных альдегидов, была

Схема 6/2.15. Синтез внутренних ацеталей

a) 0.5 мол.% $[RhCl(COD)]_2$ или $Rh(CO)_2(acac)$, 50 бар CO, 20 бар H_2, 1.0 экв. *p*TsOH, диоксан или толуол, 100–120 °C.

Схема 6/2.16. Синтез индолов

достигнута при использовании лиганда BIPHEPHOS [214]. Реакция аллилбороната **6/2-76**, имеющего *E*-конфигурацию, с CO и H_2 в присутствии каталитических количеств $Rh(CO)_2(acac)$ и лиганда BIPHEPHOS привела к лактолу **6/2-80** через промежуточные соединения **6/2-77–79** (схема 6/2.17). Отдельной стадией было окисление лактола **6/2-80** до лактона **6/2-81** перрутенатом тетрабутиламмония в присутствии N-оксида N-метилморфолина.

Лаццарони с сотр. описали короткий синтез соединений типа **6/2-86** со скелетом индолизидина с использованием домино-процесса, состоящего из гидроформилирования пиррола **6/2-82,** приводящего к альдегиду **6/2-83**, последующей реакции альдольного типа и выделения воды из образующегося аминоспирта **6/2-85** [215]. Количество побочного альдегида **6/2-84** может быть снижено проведением гидроформилирования при 125 °C и пониженном давлении (30 атм, $CO:H_2$ = 1:1). В этих условиях соединения **6/2-86** и **6/2-84** были получены в соотношении 85:15 без повышения

Схема 6/2.17. Домино-процесс, включающий гидроформилирование, аллилборирование и гидроформилирование

30 атм CO/H_2 (1:1)
$Rh_4(CO)_{12}$, толуол
125 °C
73%
6/2-82
6/2-83
6/2-85
$- H_2O$
6/2-86:6/2-86
= 85:15
6/2-84

Схема 6/2.18. Синтез индолизидинов

энантиомерной чистоты продукта (схема 6/2.18). Скелет индолизидина распространен в природе, и индолизидиновые алкалоиды обычно проявляют заметную биологическую активность, особенно как цитотоксические агенты. Однако из-за их высокой общей токсичности противоопухолевые препараты, основанные на этой гетероциклической системе, до сих пор не одобрены.

Подобно описанному выше гидроформилированию в домино-процессе может также использоваться катализируемое родием силаформилирование. Ключевой стадией является образование при внедрении алкина в связь Rh–Si (силилродировании) алкенилродиевых частиц, которые инициируют карбоциклизацию с последующим внедрением CO. Так, Мацуда с сотр. обработкой раствора 1,6-енина **6/2-87** в бензоле диметилфенилсиланом под давлением CO (36 кг/$см^2$) в присутствии каталитических количеств $Rh_4(CO)_{12}$ с выходом 85% получили производное циклопентана **6/2-88** [216]. Эта методика не ограничена только образованием карбоциклов; гетероциклы также могут быть синтезированы, например, из енинов **6/2-89** и **6/2-90** с гетероатомом в цепочке (схема 6/2.19). Интересно, что соединение **6/2-91** не приводит к продукту домино-процесса; в качестве субстратов не могут быть также использованы 1,7-енины, в то время как эффект Торпа–Ингольда (геминального замещения), по-видимому, важен для достижения хороших выходов.

Лейтон с сотр. [217] использовали также этот подход для разработки эффективной стратегии синтеза природных соединений, образующихся из поликетидов [218]. Их основной фрагмент – структура полиола, как, например, в соединении **6/2-94**; последнее может быть легко получено новой катализируемой родием домино-реакцией диаллилсилилового эфира с CO и последующим окислением по Тамао [219]. Например, *син,син*-триол **6/2-94** был синтезирован с выходом 59% наряду с другими диастереомерами (18%) из силана **6/2-93**, легко полученного из соответствующего гомоаллилового спирта **6/2-92** под давлением 70 атм CO в присутствии

MeO$_2$C, MeO$_2$C (**6/2-87**) + Me$_2$PhSiH

0.5 мол.% $Rh_4(CO)_{12}$
36 кг/см^2 CO, бензол
90 °C, 14 ч
85%

→ MeO$_2$C, MeO$_2$C, SiMe$_2$Ph, CHO (**6/2-88**)

TsN (**6/2-89** (59%)); O (**6/2-90** (37%)); BnN (**6/2-91** (0%))

Схема 6/2.19. Домино-силаформилирование

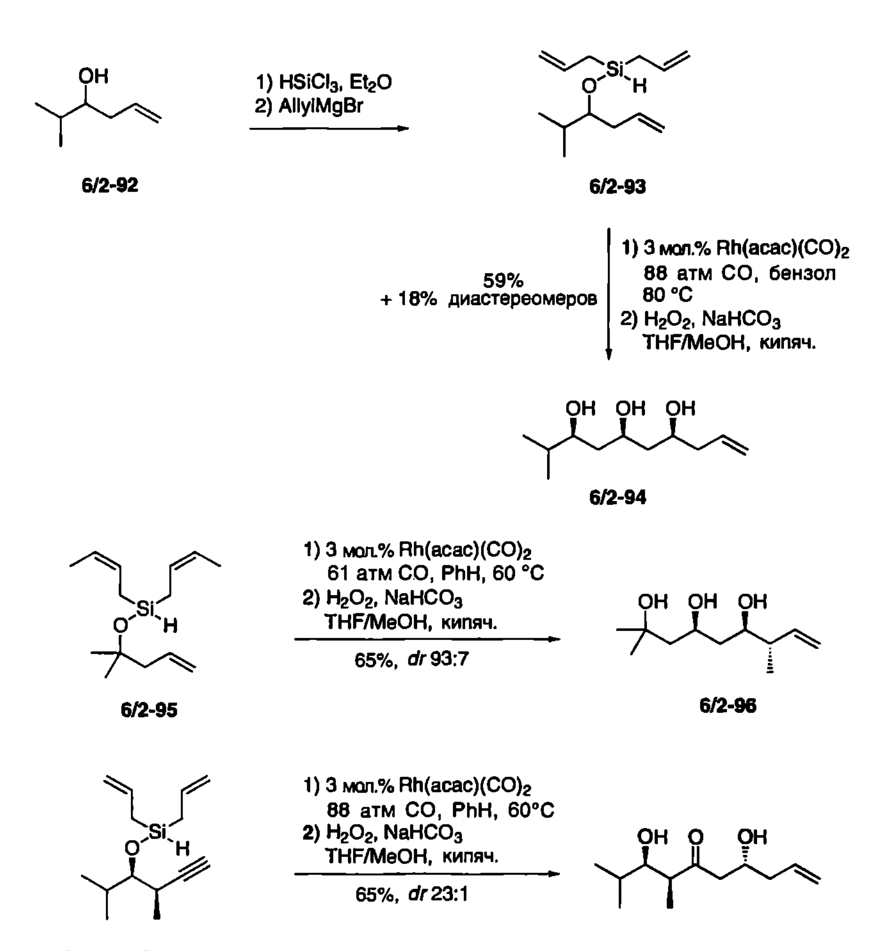


Схема 6/2.20. Синтез полиолов

R = Ac, долабелид A (6/2-99a)
R = H, долабелид B (6/2-99b)

6/2-100 (*dr* 4:1)

1) 2 мол.% $[Rh(Me_2CO)_2(P(OPh)_3)_2]BF_4$, CO бензол, 60 °C
2) MeLi, Et_2O
56% *dr* 4:1

*n*BuLi, THF; CuBr·DMS; DMPU, MeI
92%

6/2-103

TESCl, Et_3N, CH_2Cl_2, −20 °C, 74%
6/2-101: R = H
6/2-102: R = TES

Схема 6/2.21. Синтез фрагментов долабелидов

каталитических количеств $Rh(acac)(CO)_2$ с последующим окислением H_2O_2. Этот процесс происходит также в случае замещенных аллилсиланов, как показано для ди-*цис*-кротилсилана **6/2-95**, который дает *син*-полиол **6/2-96** с выходом 65% и диастереоселективностью 93:7. Кроме того, реакция алкина **6/2-97** с использованием окислительной обработки приводит к дигидроксикетону **6/2-98** с выходом 65% и превосходной диастереоселективностью 23:1, хотя с 1,5-*анти*-ориентацией (схема 6/2.20).

Лейтон с сотр. использовали свой подход для синтеза фрагмента C(15)-C(30) долабелидов A и B (**6/2-99a,b**) [220]. Те же авторы при использовании в качестве субстрата простого эфира **6/2-100** с выходом 56% получили продукт **6/2-101**. Защита привела к соединению **6/2-102**, которое в результате замены силильного остатка на метильную группу было превращено в диэфир **6/2-103** (схема 6/2.21).

6.2.3. Другие превращения, катализируемые родием

Кроме образования карбенов из диазосоединений и гидроформилирования, родий (как ранее описано для палладия) используется также в качестве катализатора в домино-процессах, включающих циклоприсоединения. Так, Эванс с сотр. разработал новое катализируемое Rh(I) [4+2+2]-циклоприсоединение для синтеза восьмичленных циклов типа **6/2-105** с использованием литиевой соли N-тозилпропаргиламина **6/2-104**,

кат. $Rh(PPh_3)_3Cl$, аллилкарбонат (OCO_2Me), AgOTf, PhMe, к.т.; 1,3-бутадиен, Δ; 87%

Ts(Li)N-пропаргил **6/2-104** → **6/2-105** (TsN-конденсированный циклооктадиен)

Схема 6/2.22. Синтез производных циклооктадиена

аллилкарбоната и бутадиена (схема 6/2.22) [221]. Первой стадией является аллильное аминирование, приводящее к енину, который подвергается катализируемой родием циклизации с последующим циклоприсоединением 1,3-бутадиена.

Той же группой был разработан первый пример комбинации катализируемого родием аллильного замещения и реакции образования цикла Посона–Кханда [222]. Так, $[RhCl(CO)dppp]_2$ способен катализировать оба превращения при разных температурах. Обработка аллилкарбоната **6/2-106** алкиновым производным **6/2-107** привела с выходом 63–84% к смеси диастереомеров **6/2-108** и **6/2-109**, в которой первый был главным продуктом (схема 6/2.23).

Ито с сотр. [223] показали, что производные флуорена типа **6/2-113**, которые получали до сих пор в несколько стадий, могут быть синтезированы путем трехкомпонентного домино-процесса из диинов **6/2-110**, диметилфенилсилана **6/2-111** и фуллерена (C_{60}) в присутствии родиевого катализатора [223]. Интересно, что при использовании в качестве диенофила малеинового ангидрида соответствующий циклоаддукт не образуется, в то время как фуллерен C_{60}, несмотря на большую склонность к образованию комплексов с разными переходными металлами [224], никогда не подавляет стадию каталитической циклизации с силилированием, приводящую к диену **6/2-112** (схема 6/2.24).

OCO_2Me (**6/2-106**) + R—≡—CH_2XM (**6/2-107**) → $[RhCl(CO)dppp]_2$, MeCN, 30 °C → 80 °C, 1 атм CO; 63–84% (9 примеров); *dr* 3:1 – ≥ 19:1 → **6/2-108** (главный продукт) + **6/2-109**

X = $C(CO_2Me)$, TsN, O
M = Li или Na
R = H, Me, Ph

Схема 6/2.23. Катализируемый родием домино-процесс, включающий аллилирование и реакцию Посона–Кханда

3.0 мол.% $RhCl(PPh_3)_3$
толуол, кипяч.

6/2-110a: X = $C(CO_2Me)_2$ **6/2-111**
6/2-110b: X = O
6/2-110c: X = NTs

Me_2PhSiH + C_{60}

SiPhMe2

6/2-112 **6/2-113**

SiMe2Ph

Опыт	Субстрат 6/2-110	Продукт 6/2-113	*t*, мин	Выход, % [a]
1	a	a	40	53 (36)
2	a	a	60	71 (58)
3	a	a	110	63 (34)
4	b	b	200	41 (34)
5	c	c	45	32 (28)

[a] Выход на вступивший в реакцию фуллерен C_{60}, в скобках – выход выделенного продукта.

Схема 6/2.24. Катализируемое родием трехкомпонентное сочетание фуллерена C_{60} с диинами и силаном

6.3. Превращения, катализируемые рутением

Наиболее важный домино-процесс, катализируемый рутением, основан на реакции метатезиса. Тем не менее использовались и некоторые другие катализируемые рутением процессы для синтеза замещенных α,β-ненасыщенных кетонов, а также непредельных γ-лактамов и аллиламинов.

6.3.1. Реакции метатезиса

В настоящее время реакция метатезиса – одно из наиболее употребительных превращений для образования С–С-связей. Более того, комбинация двух или более реакций метатезиса чрезвычайно повышает их эффективность; в частности, широко используется домино-процесс, включающий метатезис с раскрытием и замыканием цикла [225]. Одним из первых примеров является описанный Груббсом с сотр. путь синтеза капнеллана **6/3-6**

Cp_2Ti AlMe$_2$ Cl
DMAP, бензол, к.т.
6/3-1 → [6/3-2 → 90 °C → 6/3-3] → 6/3-4
HO–CH$_2$CH$_2$–OH, pTsOH·H_2O, бензол, кипяч., 81% (общий выход) → 6/3-5
несколько стадий → капнеллан (6/3-6)

6/3-7 → 5 мол.% 6/3-9, 1 атм этилен, CH_2Cl_2, к.т., 92% → 6/3-8; 6/3-9

6/3-10 → 30 мол.% 6/3-12, этилен, 73% → 6/3-11

6/3-12: Ar = 2,6-диизопропилфенил
RO = $(CF_3)_2(CH_3)CO$

Схема 6/3.1. Первые примеры домино-метатезиса

из производного норборнена **6/3-1**. Обработка последнего реагентом Теббе приводит к продукту **6/3-4** через интермедиаты **6/3-2** и **6/3-3** [226]. Соединение **6/3-4** далее превращают в ацеталь **6/3-5** и затем в капнеллан (**6/3-6**) (схема 6/3.1).

Ховейда с сотр. использовали домино-процесс для синтеза хроманов **6/3-8** обработкой циклогептена **6/3-7** в присутствии этилена [227]. Применение одного из катализаторов Груббса первого поколения **6/3-9** в одной из ранних работ Блехерта [228] позволило синтезировать бициклические соединения разных размеров в зависимости от длины заместителя; так, при использовании 30 мол.% молибденового комплекса Шрока **6/3-12** из соединения **6/3-10** был получен продукт **6/3-11**.

6/3-13 6/3-14 6/3-15 6/3-16a: R = H
6/3-16b: R = 3-Ph
6/3-16c: R = 3-(2-изопропилнафтил)

Mes: 2,4,6-триметилфенил
Cy: циклогексил

Схема 6/3.2. Рутениевые катализаторы для реакций метатезиса

В последние годы в дополнение к метатезису с раскрытием цикла (ring-opening metathesis, ROM) и метатезису с замыканием цикла (ring-closing metathesis, RCM) все большую значимость приобрели ениновый метатезис и кросс-метатезис (cross-metathesis, CM). Так, CM нашел применение в промышленности, например в процессах производства высших олефинов (Shell Higher Olefin Process, SHOP [229] и Phillips Triolefin Process [230]).

Одной из основных причин быстрого развития использования реакций метатезиса на лабораторном уровне (реакция сама по себе была известна достаточно давно) является расширяющееся применение активных и прочных рутениевых катализаторов второго поколения (**6/3-14–6/3-16**), позволяющих достигать лучших выходов по сравнению с катализаторами Груббса первого поколения (**6/3-9** или **6/3-13**) (схема 6/3.2). Это отражает также огромное количество домино-процессов, основанных на катализируемом рутением метатезисе, который обычно сопровождается второй или даже третьей реакцией метатезиса. Однако существуют также примеры, в которых после метатезиса происходит второе катализируемое переходным металлом превращение или перициклическая реакция.

6.3.1.1 Комбинации двух реакций метатезиса

Прекрасным примером домино-процесса, включающего ROM/RCM, является полный синтез пиперидинового алкалоида (–)-галосалина (**6/3-19**), осуществленный Блехертом с сотр. (схема 6/3.3) [231]. Ключевой стадией является реакция энантиомерно чистого производного циклопентена **6/3-17** с образованием **6/3-18** в присутствии 5 мол.% катализатора **6/3-13**. Последующие превращения продукта **6/3-18** привели к природному соединению **6/3-19**.

Та же группа с использованием процесса, подобного описанному выше, синтезировала из соединений **6/3-20** различные замещенные аза- и оксациклы **6/3-21**. С прекрасными выходами были получены дигидрофураны, тетрагидропираны, дигидропирролы и тетрагидропиридины. Следующей задачей был синтез тетрагидрооксепинов **6/3-23**, который был осуществлен также с прекрасными выходами, исходя из соединений **6/3-22** (схема 6/3.4). В этом случае перегруппировка цикла была завершена RCM в качестве дополнительной термодинамической движущей силы [232].

5 мол.% 6/3-13
CH_2Cl_2, к.т., 4 ч
несколько стадий

6/3-17 6/3-18 (–)-галосалин (6/3-19)

Схема 6/3.3. Синтез (–)-галосалина (**6/3-19**)

[Ru] (6/3-13)

6/3-20 6/3-21

5 мол.% [Ru] (6/3-13)
CH_2Cl_2, кипяч.

6/3-22a: n = 1, R = Ns
6/3-22b: n = 2, R = Ns
6/3-22c: n = 2, R = $PhCH_2OCO$–

6/3-23a: (93%)
6/3-23b: (74%)
6/3-23c: (92%)

Схема 6/3.4. Синтез гетероциклических соединений

Подобным образом из соединения **6/3-24** через промежуточное **6/3-25** был синтезирован индолизидиновый алкалоид (–)-свайнсонин (**6/3-26**) (схема 6/3.5) [233].

Другим примером этого полезного домино-процесса является стереоселективный синтез хинолизидинового алкалоида (–)-лазубина II [234]. Фьюнел с сотр. показали, что из производных норборнена **6/3-27** с прекрасными выходами могут быть также получены трициклические соединения типа **6/3-28** (схема 6/3.6) [235].

a) 98%
несколько стадий

6/3-24 6/3-25 (–)-свайнсонин (6/3-26)

a) 5 мол.% [Ru] (6/3-13), $CH_2{=}CH_2$, CH_2Cl_2, 40 °C, 1 ч

Схема 6/3.5. Синтез (–)-свайнсонина (**6/3-26**)

5 мол.% [Ru] (6/3-15)
CH_2Cl_2, кипяч., 2.5 ч
2 экв. Me_3Si
88%
6/3-27
6/3-28
(только *E*)

Схема 6/3.6. Синтез конденсированных трициклических соединений

5.0 экв. $H_{23}C_{11}$ + 6/3-29 6/3-30
5 мол.% 6/3-15
CH_2Cl_2, 50 °C, 4 ч
75%
6/3-31
75%
6/3-32

Схема 6/3.7. Синтез пиронов

Пива с сотр. [236] синтезировали функционализированные бутенолиды и пироны с использованием комбинации реакций метатезиса с замыканием цикла и кросс-связыванием. Так, взаимодействие алкена **6/3-29** и эфира диенола **6/3-30** в течение 4 ч в присутствии катализатора Груббса II (**6/3-15**) привело с выходом 75% к продукту **6/3-32** с (*E*)-конфигурацией наряду с 17% соединения **6/3-31.** Интересно, что при последовательном процессе с добавлением алкена через 2 ч получены только следы целевого соединения **6/3-32** (схема 6/3.7).

Другая комбинация ROM/RCM была описана Обэ с сотр. [237] при их подходе к синтезу дендробатидных алкалоидов: из соединения **6/3-33** в атмосфере этилена был получен продукт **6/3-34** (схема 6/3.8).

Груббс с сотр. [238] использовали комбинацию ROM/RCM для получения окса- и азагетероциклов в присутствии предложенного ими катализатора **6/3-15** (схема 6/3.9; см. также табл. 6/3.1). Например, соединение **6/3-35** превращается в **6/3-36**, причем сначала реагирует более реакционноспособный терминальный фрагмент алкена, а образующийся алкилиден претерпевает внутримолекулярное раскрытие пятичленного кольца. В подобной реакции, а именно в домино-ениновом процессе, образовались конденсированные бициклические системы. В этом случае катализатор также в первую очередь реагирует с терминальным алкеновым фрагментом.

Таблица 6/3.1. Примеры домино-процессов ROM/RCM

Субстрат[a]	Концентрация [M] **6/3-15**	Продукт	Выход, %
	0.05		89
	0.005		45
	0.005		47
	0.03		95
	0.03		86
	0.03		72
	0.015		68
	0.03		100
	0.06		74

[a] 40 °C в CH_2Cl_2 в течение 6–12 ч.

5 мол.% 6/3-13, этилен, DCM, 93%

6/3-33 → 6/3-34

Схема 6/3.8. Подход к дендробатидным алкалоидам

Схема 6/3.9. Комбинация ROM/RCM в синтезе кислородсодержащих гетероциклов

Схема 6/3.10. Синтез полиэфиров

Полиэфирные структуры типа **6/3-38** часто встречаются среди биологически активных соединений (например, майтансин). Николау с сотр. [239] разработали новый эффективный подход к таким соединениям, основанный на домино-процессе ROM/RCM с использованием катализатора Груббса второго поколения **6/3-15.** Так, производное циклобутена **6/3-37** удалось превратить в соединение **6/3-38**, выход которого составил 80% (схема 6/3.10).

Хэррити с сотр. [240] наблюдали тройной домино-процесс RCM при использзовании субстратов типа соединения **6/3-39**, которое при обработке рутениевым катализатором **6/3-13** превратилось в трициклический продукт **6/3-40** с выходом 72%. Неожиданно из диастереомера **6/3-41** продукт **6/3-42** был получен с выходом только 38% даже при использовании 20 мол.% катализатора (схема 6/3.11).

Природные соединения являются ценными субстратами для дальнейших превращений, особенно если они содержат один или более стереогенных центров с установленной абсолютной конфигурацией. В этом отношении терпен α-пинен (**6/3-43**) является одним из наиболее часто используемых природных продуктов, который также трансформируется в домино-процессах. Мета с сотр. [241] использовали легко доступные из α-пинена (**6/3-43**) спирты **6/3-44** для получения путем процесса ROM/RCM соединений **6/3-45** и **6/3-46**, превращенных далее в енон **6/3-47** (схема 6/3.12). Кроме терпенов в качестве субстратов для домино-метатезиса использовались

Опыт	Субстрат	Продукт	Выход, %
1	6/3-39	6/3-40	72[а]
2	6/3-41	6/3-42	38[б]

[а] 10 мол.% катализатора Груббса I (**6/3-13**), дихлорэтан, 60 °С, 48 ч.
[б] 20 мол.% катализатора Груббса I (**6/3-13**), дихлорэтан, 60 °С, 48 ч.

Схема 6/3.11. Катализируемый рутением синтез ангулярно конденсированных трициклов

а) 30 мол.% $(PCy_3)_2Cl_2RuCHPh$ (**6/3-13**), CH_2Cl_2, 40 °С.
б) Силикагель, **6/3-45** (6%), **6/3-46** (63%).
в) TPAP, NMO, CH_2Cl_2, к.т., 61%.

Схема 6/3.12. Использование пинена для домино-реакций метатезиса

также углеводы, однако эти реакции будут описаны позже, поскольку они относятся к ен-иновым реакциям метатезиса.

Одна из проблем комбинации превращений путем метатезиса с использованием алкенов состоит в том, что это равновесные реакции. Напротив, реакции метатезиса енинов необратимы, поскольку они приводят к 1,3-бутадиенам, обычно инертным в условиях реакции. Так, при комбинации RCM и ROM енинов типа **6/3-48** в присутствии алкена (этилена) с хорошими выходами были получены продукты **6/3-49** (схема 6/3.13) [242]. В этих превращениях первой реагирует тройная связь. Процесс не подходит для образования шестичленных циклов.

5 мол.% 6/3-13

этилен, CH_2Cl_2, 50 °C

6/3-48a: m = 1
6/3-48b: m = 2
6/3-48c: m = 6

6/3-49a: m = 1 (75%)
6/3-49b: m = 2 (60%)
6/3-49c: m = 6 (47%)

Схема 6/3.13. Синтез замещенных пирролинов

Немного другой процесс протекает при использовании субстратов, содержащих внутреннюю тройную связь, таких как **6/3-50**. Барретт с сотр. показали, что в этом случае первая реакция происходит по терминальной двойной связи с образованием в качестве конечного продукта **6/3-51** [243]. В этих реакциях образуются два новых цикла. Данный процесс позволяет также синтезировать новые конденсированные β-лактамы, например **6/3-53** из енина **6/3-52** (схема 6/3.14).

Процесс домино-метатезиса с использованием в качестве субстратов енина **6/3-54** и этилена был разработан Архоной, Плуметом и сотр. (схема 6/3.15) [244]. Интересно, что при использовании катализатора Груббса второго поколения **6/3-15** с выходом 98% был получен пирролидинон **6/3-55** в качестве единственного продукта реакции, в то время как с катализатором Груббса первого поколения **6/3-13** образовались соединения **6/3-56** (60%) и **6/3-57** (25%).

С использованием описанного выше метода были синтезированы также энантиомерно чистые 1-азабициклические соединения с разным размером кольца. [245].

Гримо с сотр. [246] разработали другой домино-процесс ROM/RCM, в котором енин **6/3-58** реагирует с акрилатом, акролеином и метилвинилкетоном

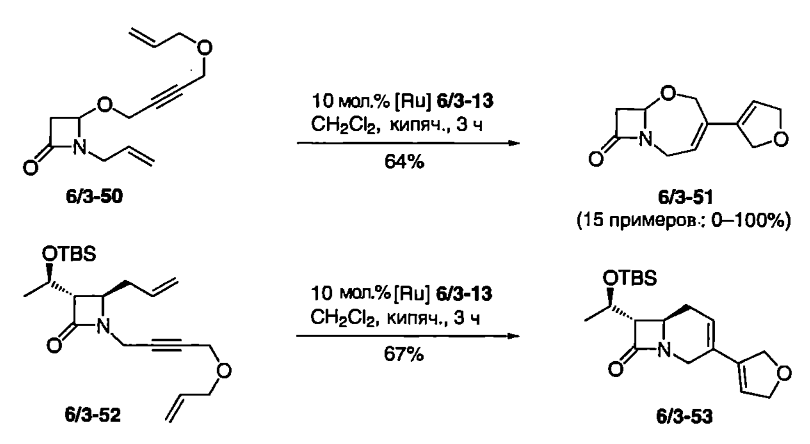


Схема 6/3.14. Синтез бициклических β-лактамов

Схема 6/3.15. Процесс домино-метатезиса с участием енина **6/3-54**

Схема 6/3.16. Процесс домино-метатезиса с участием енинов **6/3-58**

в присутствии рутениевого катализатора **6/3-16a**, и при этом с хорошим выходом образуется продукт **6/3-59** (схема 6/3.16).

Дайвер с сотр. при взаимодействии алкинов **6/3-61** и 1,5-гексадиенов **6/3-60**, приводящем к смеси циклических и ациклических продуктов **6/3-62** и **6/3-63**, наблюдали последовательно протекающие реакции CM и RCM (схема 6/3.17) [247].

Другим примером двукратной реакции метатезиса, осуществленной группой Ундхайма [248], является катализируемая рутением трансформация соединения **6/3-64**, в результате которой с выходом 97% образуется продукт **6/3-65** (схема 6/3.18).

Калиаппан с сотр. [249] синтезировали диоксатриквинаны **6/3-68** наряду со спиросоединениями **6/3-67** домино-реакцией RCM енина **6/3-66** (схема 6/3.19).

Домино-процесс RCM с участием енина использовали также Гранха с сотр. [250] для синтеза аналога B-бисгомостероида **6/3-70**. Реакция субстрата **6/3-69** с рутениевым катализатором **6/3-13** привела с выходом 48% к продукту **6/3-70** в виде смеси (6.5:1) двух C-10-эпимеров (схема 6/3.20).

0.06 M R^1–C≡C–R^2 (6/3-60) + 9 экв. 6/3-61 → [5 мол.% 6/3-15 (MesN, NMes, Cl, Ru, Ph, PCy_3); CH_2Cl_2, 45 °C] → 6/3-62 + 6/3-63

Опыт	Субстрат	Продукты	Время, ч	Выход, % [6/3-62/6/3-63 (ГХ)]
1	OBz	OBz; OBz	1.0	99 (1:1.2)
2	OBn	OBn; OBn	2.0	99 (1:1.5)
3	N(C_4H_9)Ts	N(C_4H_9)Ts; N(C_4H_9)Ts	2.0	99 (1:1.3)
4	CH_2Ph, OAc	CH_2Ph, OAc; CH_2Ph, OAc	2.0	99.(1:1.2)
5	Ph	Ph; Ph	0.5	99 (1:1.4)
6	CH_2Ph, OH	CH_2Ph, OH; CH_2Ph, OH	6.0	48 (1:1)
7	AcO, OAc	AcO, OAc; AcO, OAc	3.0	68 (1:1.9)

Схема 6/3.17. Домино-процесс, включающий кросс-метатезис и метатезис с замыканием цикла

6/3-64 (MeO_2C, AcHN, NHAc, CO_2Me) → [2 x 8 мол.% [Ru] (6/3-13); толуол, 90 °C, 2 x 5 ч; 97%] → 6/3-65 (AcHN, MeO_2C, NHAc, MeO_2C)

Схема 6/3.18. Двойной процесс метатезиса

Схема 6/3.19. Простой и двойной метатезис с замыканием цикла

Схема 6/3.20. Синтез В-бисгомостероида

Целью этого исследования было получение гаптенов для создания каталитических моноклональных антител, которые могли бы быть использованы при изучении механизма физиологически важной трансформации провитамина D_3 в витамин D_3 [251].

Другим примером эффективного домино-процесса RCM является осуществленный Ханной с сотр. [252] синтез высокофункционализированной трициклической системы **6/3-72**, являющейся основой дитерпена гуанакастепена A (**6/3-73**) (схема 6/3.21) [253]. Реакция енина **6/3-71**

Схема 6/3.21. Синтез основного скелета дитерпена гуанакастепена A (**6/3-73**)

1) Zn, THF/H_2O,))), 40 °C
5.0 экв. пропаргилбромид
2) 1.5 экв. Ac_2O, 2.0 экв. NEt_3
кат. DMAP, CH_2Cl_2, к.т.
75%

6/3-74 → 6/3-75 (1) + 6/3-76 (9)

10 мол.% 6/3-15
атмосфера этилена
CH_2Cl_2, к.т.
70%

6/3-76 → 6/3-77

(разделение флеш-хроматографией)

Схема 6/3.22. Синтез полигидроксилированных карбоциклических соединений

в присутствии 10 мол.% катализатора Груббса II **6/3-15** привела к продукту **6/3-72** с выходом 93%. Интересно, что рутениевый катализатор первого поколения **6/3-13** оказался непригоден.

Помимо терпенов (см. выше) в домино-реакциях метатезиса в качестве субстратов использовались также углеводы с целью синтеза энантиомерно чистых полигидроксилированных карбоциклов. Структуры последних являются фрагментами многих биологически активных соединений, таких как аминогликозидные антибиотики [254], инозитфосфаты [255] и карбануклеозиды [256]. Группой Мадсена был разработан эффективный путь построения скелета указанных карбоциклов с использованием в доминопроцессе RCM/CM углеводного енинового производного **6/3-76**, из которого был получен циклогексен **6/3-77** [257]. Соединение **6/3-76** было получено с выходом 73% и соотношением диастереомеров 9:1 обработкой метил-5-дезокси-5-иодпентофуранозида (**6/3-74**) цинком с последующими постепенным (по каплям) прибавлением пропаргилбромида и ацетилированием (схема 6/3.22).

Ханна с сотр. также использовали ениновые производные углеводов для домино-реакции метатезиса [258]. Двукратный процесс RCM с участием производных глюкозы **6/3-78a,b** или рибозы **6/3-81** и использованием катализатора Груббса второго поколения **6/3-15** привел с высокими выходами к соответствующим целевым бициклическим производным циклогептена и циклооктена **6/3-79a,b** и **6/3-81**. Моноциклические продукты **6/3-80** и **6/3-83** не были получены. Напротив, при использовании катализатора

Диенин	Катализатор, время	Продукт: (выход)	
6/3-78a: R = H	6/3-15 (10%), 6 ч	6/3-79a: (95%)	6/3-80a: –
6/3-78b: R = TES	6/3-15 (10%), 6 ч	6/3-79b: (96%)	6/3-80b: –
6/3-81	6/3-13 (20%), 28 ч	–	6/3-83c: (85%)
6/3-81	6/3-15 (10%), 24 ч	6/3-82: (84%)	–

Схема 6/3.23. Метатезис с замыканием цикла в диенинах **6/3-78** в кипящем CH_2Cl_2

Груббса первого поколения **6/3-13** в том же процессе из соединения **6/3-81** с выходом 85% был получен только продукт **6/3-83** (схема 6/3.23).

6.3.1.2. Домино-процесс метатезис/реакция Хека/перициклическая реакция/гидрогенизация

Метатезис можно также комбинировать с другими превращениями, катализируемыми переходными металлами, и с перициклическими реакциями, хотя число этих домино-процессов остается очень небольшим. Григг с сотр. [259] комбинировал процесс RCM с внутримолекулярной реакцией Хека для синтеза с хорошими выходами мостиковых циклических систем. Основной проблемой в этих реакциях было отравление необходимого для замещения рутениевого катализатора соединениями палладия, используемыми для реакции Хека. Это было особенно ярко выражено при образовании в реакции метатезиса циклов большего размера, чем пятичленные. Эту проблему можно обойти, используя палладиевый катализатор на полистирольной основе [260], хотя в некоторых случаях оказалась также пригодной двухфазная фтористая система [261].

Так, при использовании смеси катализатора Груббса **6/3-13** и $Pd(OAc)_2$/PPh_3 из соединения **6/3-84a** с выходом 65% был получен продукт **6/3-85a**. В случае катализатора, связанного с полистиролом, выход составил 71%; использование двухфазной системы было, напротив, безуспешным. Однако

Субстрат	Продукт	a	b	c
6/3-84a	6/3-85a	65	71	0
6/3-84b	6/3-85b	22	73	67

Выход, %; а), б) или в)

а) Смесь катализаторов: 1–5 мол.% $(PCy_3)_2Ru(=CHPh)Cl_2$ (**6/3-13**), 10 мол.% $Pd(OAc)_2$, 20 мол.% PPh_3, 2 экв. Ti_2CO_3, толуол, 1–8 ч при к.т., затем 16 ч при 110 °C.
б) Как в а с 10 мол.% связанного полистиролом катализатора вместо $P(OAc)_2/PPh_3$.
в) Как в а с 20 мол.% $P(C_6H_4\text{-}C_6F_{13})_3$.

Схема 6/3.24. Домино-процесс, включающий реакцию метатезиса и Хека, при разных условиях

в случае субстрата **6/3-84b** по первому методу продукт **6/3-85b** был получен с выходом только 22% в то время как при использовании двух других методов тот же продукт был получен с выходами 73 и 67% соответственно (схема 6/3.24).

Перес-Кастеллс с сотр. описали комбинацию реакций метатезиса и Посона–Кханда, приводящую от енинов к трициклическим соединениям [262]. Обработкой кобальтового комплекса **6/3-86**, полученного с выходом 75% из соответствующего алкина, рутениевым катализатором **6/3-13** (5 мол.%) в течение 18 ч с последующим добавлением N-оксида, такого как триметиламиноксид (TMANO) или NMO, в качестве сопромотора с выходом 81% был синтезирован продукт **6/3-87** (схема 6/3.25).

Нортом с сотр. опубликована комбинация реакций метатезиса и Дильса–Альдера [263]. Однако это не настоящий домино-процесс, поскольку

$Co_2(CO)_6$; **6/3-86** → **6/3-87**

5 мол.% $Cl_2(PCy_3)_2Ru{=}CHPh$ (**6/3-13**)
CH_2Cl_2, к.т., 18 ч затем 6.0 экв. NMO, к.т., 3 ч
81%

Схема 6/3.25. Домино-процесс, включающий реакцию метатезиса и реакцию Посона–Кханда

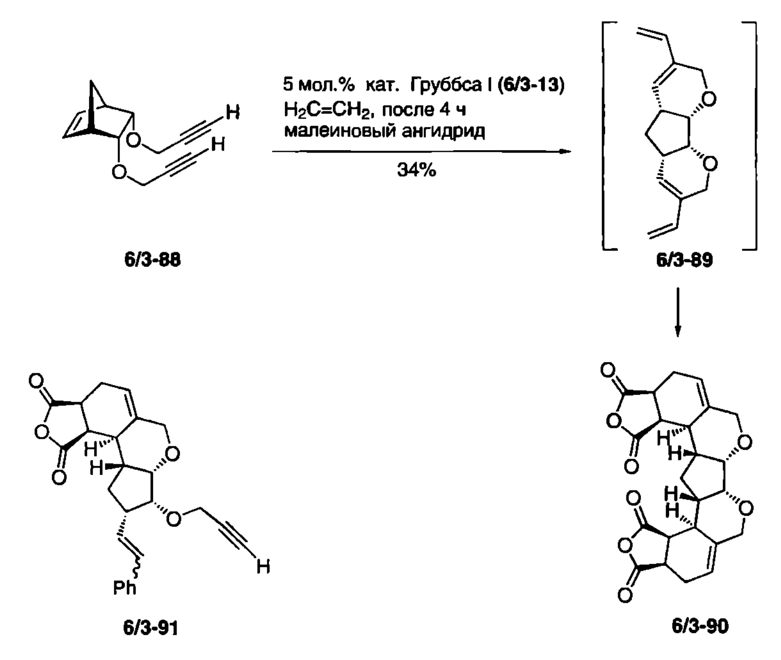


Схема 6/3.26. Последовательные реакции метатезиса и Дильса–Альдера

диенофил (малеиновый ангидрид) добавлялся после образования *in situ* бис-бутадиена **6/3-89** из бис-алкина **6/3-88** и этилена. Конечным продуктом является бис-циклоаддукт **6/3-90**, который был получен с выходом 34%. При использовании вместо этилена несимметричного алкена (стирола) с выходом 38% образовался моно-циклоаддукт **6/3-91** в виде смеси двух изомеров по двойной связи (схема 6/3.26).

Хотя метатезис енинов является ценным методом приготовления 1,3-бутадиенов и может использоваться для реакций Дильса–Альдера, возникает проблема необходимости применения для ускорения циклоприсоединения или высокой температуры, или кислоты Льюиса, что обычно невыполнимо в сочетании с катализатором Груббса. Поэтому метатезис и циклоприсоединение, как правило, осуществляются последовательно (как показано только что и отмечено ранее) [264]. Однако Лашат с сотр. [265] показали, что кислота Льюиса BCl_3 совместима с катализатором Груббса I (**6/3-13**). При использовании смеси 2.5 экв. кислоты Льюиса и 10 мол.% катализатора **6/3-13** из соединения **6/3-92** и этилакрилата с выходом 60% был получен продукт **6/3-93** (схема 6/3.27).

Ли с сотр. для синтеза трициклических конденсированных соединений использовали другой внутримолекулярный ениновый метатезис с последующим межмолекулярным метатезисом с алкеном, приводящим к бутадиену, который вовлекался в реакцию Дильса–Альдера [266]. Однако, как упоминалось выше, диенофил должен был добавляться после окончания

10 мол.% [Ru] (**6/3-13**)
$CH_2=CHCO_2Et$
2.5 экв. BCl_3, толуол
к.т., 9 ч
60%

6/3-92 → **6/3-93**

Схема 6/3.27. Домино-процесс, включающий метатезис и реакцию Дильса–Альдера

домино-реакции метатезиса; иначе основным продуктом был циклоаддукт из первоначально образовавшегося диена. Осуществленная с учетом сказанного выше трехкомпонентная one-pot-реакция енина **6/3-94**, алкена **6/3-95** и N-фенилмалеимида **6/3-96** в присутствии катализатора Груббса второго поколения **6/3-15** привела с высоким выходом к трициклическим продуктам **6/3-97** (схема 6/3.28).

Мураками с сотр. [267] описали комбинацию внутримолекулярного енинового метатезиса с последующей дисротаторной 6π-электроциклической реакцией, приводящей к шестичленным циклическим диенам. Так, в результате взаимодействия енинов **6/3-98** и стирола (**6/3-99**) в присутствии рутениевого катализатора при 100 °C с хорошими выходами образовались конденсированные циклогексадиены **6/3-100** (схема 6/3.29).

Косси с сотр. осуществили новый синтез лактонов и лактолов с использованием процесса CM, за которым следуют гидрогенизация и замыкание цикла [268]. По типичной методике раствор акриловой кислоты или акролеина и аллилового или гомоаллилового спирта перемешивался при комнатной температуре и давлении водорода 1 атм в присутствии рутениевого катализатора **6/3-16a** и PtO_2. В этих условиях из гомоаллиловых спиртов **6/3-101** (n = 1) и акриловой кислоты **6/3-102** были получены лактоны **6/3-103** и восстановленный спирт **6/3-104**; в случае акролеина наряду со спиртом **6/3-104** были получены соответствующие лактолы (схема 6/3.30).

6/3-94 + $CH_2=CHCH_2R$ **6/3-95** + **6/3-96** (NPh)

10 мол.% кат. Груббса II (**6/3-15**)
CH_2Cl_2, кипяч.

→ **6/3-97**

9 примеров: 71–83%

X = NTs или $C(CO_2Et)_2$ (добавление после образования диена)

Схема 6/3.28. Синтез трициклических соединений **6/3-97**

Схема 6/3.29. Синтез конденсированных карбоциклов

Схема 6/3.30. Синтез лактонов и лактолов

6.3.2. Другие превращения, катализируемые рутением

К настоящему времени кроме реакций метатезиса известно очень мало примеров других катализируемых родием домино-процессов. Интересным примером является взаимодействие замещенных пропаргиловых спиртов, имеющих нуклеофильный центр, например вторичную гидроксильную группу, с аллильными спиртами в присутствии каталитических количеств рутениевого комплекса $CpRu(Ph_3P)_2Cl$. Так, нагревание неразбавленной смеси соединений **6/3-105** и **6/3-106**, содержащей 10 мол.% NH_4PF_6, привело к продукту **6/3-107** с выходом 57%. Субстрат **6/3-105** легко получается прибавлением ацетилида к соответствующему циклогексанкарбальдегиду. Трост с сотр. [269] подчеркивает, что каталитический цикл (см. схему 6/3.31) включает быстрые образование и реакцию первоначально возникающего алкилиденового интермедиата **A**. В результате его дальнейшего внутримолекулярного присоединения к нуклеофильному фрагменту молекулы образуется винилиденовый комплекс **B**; взаимодействие которого с аллиловым спиртом приводит к целевому продукту.

Имхоф с сотр. [270] описали катализируемый родием процесс, в котором 1-азабутадиены **6/3-108** в атмосфере CO и C_2H_4 превращаются в 1,3-дигидропиррол-2-оны (γ-лактамы) **6/3-109**. Можно предположить, что сначала происходит внедрение CO по связи C(3)-H азадиена **6/3-108** с последующим замыканием цикла и образованием пирролона. Далее по связи C–H, соседней с образовавшейся карбонильной группой, внедряется молекула этилена. В некоторых из этих реакций в качестве побочного продукта образуется этилазадиен **6/3-110** (схема 6/3.32).

6/3-105 **6/3-106** **6/3-107**

a) 10 мол.% $Cp(PPh_3)_2$, $RuCp(PPh_3)_2Cl$, 20 мол.% NH_4PF_6, 100 °C, 8 ч.

Схема 6/3.31. Процесс циклизация/присоединение при участии в качестве интермедиатов алкилиденовых рутениевых комплексов

4 мол.% $Ru_3(CO)_{12}$
10 атм CO, 10 атм C_2H_4
150 °C, 15 ч

6/3-106 **6/3-109a–f** **6/3-110a,b**

R	R[1]	Выход, %	6/3-109	Выход, % 6/3-110
Ph	4-$CF_3C_6H_4$	38	a	58 (*Z*:*E* = 1:2.5)
Ph	Ph	49	b	41 (*Z*:*E* = 1:1)
Ph	4-*t*BuC_6H_4	15	c	–
Ph	*t*Bu	44	d	–
Ph	Cy	93	e	–
Me	Cy	95	f	–

Схема 6/3.32. Синтез ненасыщенных γ-лактамов

2 мол.% **6/3-15**, RN_3, MS 4 Å, CH_2Cl_2, 15 °C; KOH, MeOH

6/3-111 **6/3-112** **6/3-113** **6/3-114**

Опыт	Ar	R	*E/Z*[а]	*ee*, %[б]	Конфиг.[в]	Выход, %
1	C_6H_5[г]	*p*$MeC_6H_4SO_2$	61:19	78	*R*	82
2	C_6H_5	*p*$MeC_6H_4SO_2$	81:19	84	*R*	65
3	C_6H_5[д]	*p*$MeC_6H_4SO_2$	81:19	86	*R*	16
4	*p*$(O_2N)C_6H_4$	*p*$MeC_6H_4SO_2$	76:24	81	*R*	47
5	*p*$MeOC_6H_4$	*p*$MeC_6H_4SO_2$	85:15	80	*R*	79
6	*p*BrC_6H_4	*p*$MeC_6H_4SO_2$	83:17	82	*R*	79
7	*o*BrC_6H_4	*p*$MeC_6H_4SO_2$	85:15	81	*R*	22
8	2-$C_{10}H_7$	*p*$MeC_6H_4SO_2$	83:17	78	*R*	88
9	C_6H_5	*p*$MeOC_6H_4SO_2$	81:19	83	–	57
10	C_6H_5	*p*$BrC_6H_4SO_2$	81:19	83	–	69

[а] Соотношение *E/Z*-изомеров в исходном соединении.
[б] Определено с помощью ВЭЖХ на колонке DAICEL CHIRALCEL AD-H (гексан/2-пропанол 9:1).
[в] Абсолютная конфигурация была определена сравнением знака удельного оптического вращения с опубликованным.
[г] Реакцию проводили при комнатной температуре.
[д] Реакцию проводили при 0 °C.

6/3-115

Схема 6/3.33. Асимметрическая конверсия кротиларилсульфидов в N-аллиларилсульфонамиды с использованием рутениевого катализатора

Наконец, Кацуки с сотр. [271] описали энантиоселективный, катализируемый рутением домино-процесс, включающий сульфамидирование арилаллилсульфидов **6/3-111** с использованием хирального комплекса рутения с лигандом саленового типа **6/3-115** и последующую 2,3-сигматропную перегруппировку образовавшихся анионов **6/3-112** в N-аллил-N-арилтиотолуолсульфонамиды **6/3-113**. В результате гидролиза последних получены N-аллилтолуолсульфонамиды **6/3-114**. (схема 6/3.33). Энантиоселективность (*ee*) составила от 78 до 83%.

6.4. Превращения, катализируемые другими переходными металлами

Помимо уже описанных превращений, катализируемых Pd, Rh и Ru, в домино-процессах в большей или меньшей степени использовались также и другие переходные металлы. Превращения, катализируемые кобальтом или никелем, составляют наибольшую группу этого раздела, хотя другие примеры включают реакции, катализируемые Cu, W, Mo, Fe, Ti, Cr, Au, Pt, Zn и лантанидами.

6.4.1. Превращения, индуцированные кобальтом

Превращения, катализируемые кобальтом, касаются в основном [2+2+2]-циклоприсоединения трех алкиновых групп с образованием аренов. Другой важной реакцией является [2+2+1]-циклоприсоединение алкинов, алкенов и CO с образованием циклопентенонов, известное как реакция Посона–Кханда [272].

Предшественник в катализируемых кобальтом домино-процессах [2+2+2]-циклоприсоединения был идентифицирован Воллхардтом с сотр. [273] в их блестящем синтезе стероидов. Взаимодействие соединения **6/4-1** с [CpCo(CO)$_2$] привело к продукту **6/4-3** с ароматическим кольцом **B** через интермедиат **6/4-2**. В этом процессе сначала происходит «тримеризация» трех алкиновых фрагментов, которая сопровождается электроциклическим раскрытием цикла получившегося циклобутена и образованием *о*-хинодиметана. Последний далее вступает в реакцию Дильса–Альдера с образованием продукта **6/4-3** (схема 6/4.1).

OMe
HO
[CpCo(CO)$_2$], $C_{10}H_{22}$
174 °C, 20 ч, hν, 1 ч
87%
OMe
HO
6/4-1
6/4-2
OMe
HO
H
6/4-3

Схема 6/4.1. Синтез стероидов

[a] Условия реакции: (1) 5% CpCo(CO2), hν, 80 °C, 8 ч; (2) бис(триметилсилил)этин, 136 °C, hν, 15 мин; (3) 5% dppe, декан, 175 °C, 12 ч.

Схема 6/4.2. Синтез скелета филлокладана

Малакриа с сотр. [274] использовали внутримолекулярную «тримеризацию» алкинов как эффективный подход к скелету филлокладанов. Так, катализируемой кобальтом реакцией полиненасыщенного предшественника **6/4-4** с выходом 42% был получен продукт **6/4-5**. В этом процессе образуются шесть новых углерод-углеродных связей и четыре стереогенных центра. Сначала в результате катализируемого кобальтом превращения типа еновой реакции Кониа [275] образуется производное циклопентана **6/4-6**, которое после добавления бис(триметилсилил)этина (btmse) превращается в бензоциклобутен **6/4-7** (схема 6/4.2). Реакция заканчивается добавлением dppe и нагреванием до кипения в гексане, при этом в результате электроциклического раскрытия цикла и последующего [4+2]-циклоприсоединения образуется целевой продукт **6/4-5**.

Как показано в описанных выше двух примерах, образование бензольного кольца тримеризацией алкинов обычно катализируется комплексом кобальта. Однако недавно Ундхайм с сотр. показали, что можно использовать также Ru^{II}-комплекс [276]. Реакция триина **6/4-9**, полученного из бислактимного эфира Шолькопфа **6/4-8** [277], с катализатором Груббса первого поколения **6/3-13** привела к продукту **6/4-10** с превосходным выходом 90%. Гидролизом последнего получено целевое производное бис-(α-аминокислоты) ряда *асим*-индацена **6/4-11** (схема 6/4.3).

Реакция Посона–Кханда – это катализируемое кобальтом образование циклопентенонов из енинов и CO. Одним из наиболее впечатляющих примеров домино-процесса Посона–Кханда является синтез фенестрана **6/4-15**, описанный Кезе с сотр. [278]. Это превращение инициируется двойной

6/4-8

6/4-9

90% 2 × 5 мол.% $(PCy_3)_2RuCl_2$=CHPh толуол, 85 °C, 14 ч

0.1 M TFA MeCN/H_2O (1:1) к.т., 4 сут 35%

6/4-11

6/4-10

Схема 6/4.3. Катализируемая рутением циклотримеризация алкинов

реакцией Гриньяра 4-пентиновой килоты **6/4-12** с последующей защитой образовавшейся третичной гидроксильной группы, приводящей к ендиину **6/4-13**. Последний путем индуцированной кобальтом полициклизации превращается в фенестран **6/4-15** через предполагаемый интермедиат **6/4-14** (схема 6/4.4). Другой интересный пример домино-реакции Посона–Кханда

1) PCl_3, 50 °C
2) H_2C=CH-CH_2-CH_2MgBr, –78 °C, THF
3) HC≡CMgBr
4) Me_3SiCl
17% (на пять стадий)

6/4-12

6/4-13

1) 2 $Co_2(CO)_8$
2) NMO

6/4-15

6/4-14

Схема 6/4.4. Синтез фенестрана

2.5 мол.% $Co_2(CO)_8$, CH_2Cl_2, 100 °C, 85%

6/4-16 → 6/4-17

6 примеров: выход 19–89%

Схема 6/4.5. Синтез полициклического скелета

был представлен группой Кука [279]: при one-pot синтезе производных дициклопента[*a,e*]пенталена генерировались шесть углерод-углеродных связей.

Чун с сотр. [280] для синтеза полициклических скелетов ангулярных триквинанов и фенестранов скомбинировали [2+2+1]- и [2+2+2]-циклоприсоединение. Для получения тетрациклических соединений типа **6/4-17** эти авторы использовали в качестве субстратов диины типа **6/4-16** и CO (схема 6/4.5). Из полностью замещенных алкинов продукты были получены с низкими выходами, а 1,5- и 1,7-диалкины не вступали в реакцию.

Те же авторы скомбинировали также [2+2+1]-циклоприсоединение с реакцией Дильса–Альдера [281]. Для этой полициклизации диендиины **6/4-18** обрабатывались в течение 18 ч 5 мол.% $Co_2(CO)_8$ при 130 °C и 30 атм CO, в результате чего образовалось соединение **6/4-19** (схема 6/4.6).

Не вполне ясно, какая из стадий протекает первой: катализируемое кобальтом [2+2+1]-циклоприсоединение внешнего алкинового фрагмента или реакция Дильса–Альдера диена и внутреннего алкина с образованием 1,4-циклогексадиена, вступающего далее в реакцию Посона–Кханда с оставшимся алкином. Недавно было показано, что можно также проводить домино-реакцию, используя 1 моль 1,7-дифенил-1,6-диина **6/4-20** и 1,3-диен **6/4-21** в присутствии Co/C при 150 °C и 30 атм CO; в этом

5 мол.% $Co_2(CO)_8$, 30 атм CO, CH_2Cl_2, 130 °C, 18 ч

6/4-18 → 6/4-19

6/4-19a: R^1 = Ph, R^2 = Me (84%)
6/4-19b: R^1 = Ph, R^2 = H (74%)
6/4-19c: R^1 = R^2 = H (51%)

Схема 6/4.6. Домино-процесс, включающий реакции Посона–Кханда и Дильса–Альдера

6/4-20 + 1,3-диен (6/4-21) → 6/4-22 (Co/C, 30 атм CO, THF, 150 °C, 18 ч)

Опыт	1,3-диен (6/4-21)	Продукт (6/4-22)	Выход, %
1			87
2			62
3			77

Схема 6/4.7. Катализируемые кобальтом домино-реакции 1,7-диинов с 1,3-диенами

случае в качестве единственного продукта образуется полициклическое соединение **6/4-22** (схема 6/4.7) [282].

Реакцию Посона–Кханда можно упростить приготовлением необходимого енина *in situ* аллильным замещением алкина аллилацетатом с использованием палладиевого (Pd^0) и родиевого катализатора. Выход продукта циклизации **6/4-24** колеблется от 0% при X=O (**6/4-24a**) до 92% при X=NTs (**6/4-24b**), а также X=$C(CO_2Et)_2$ (**6/4-24c**) (схема 6/4.8) [283].

Лиу с сотр. наблюдали катализируемое кобальтом [5+1]/[2+2+1]-циклоприсоединение, приводящее с хорошими выходами к трициклическим

1.0 экв. HX–≡–R (6/4-23) + 2.0 экв. AcO (аллилацетат) → (a)

6/4-24a: X = O, R = Me или Ph (0%)
6/4-24b: X = NTs. R = H (92%)
6/4-24c: X = $C(CO_2Et)_2$, R = Ph (92%)

a) $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, $[RhCl(CO)(dppp)]_2$, dppp, BSA, 1 атм, толуол, к.т. → 110 °C

Схема 6/4.8. Комбинация нуклеофильного замещения и реакции Посона–Кханда

1) 1.1 экв. $Co_2(CO)_6$ бензол, к.т., 2 ч
2) бензол, 75–80 °С 24 ч, газ

6/4-25a 6/4-26a 6/4-27

Газ	Т, °С	Выход, %	
		6/4-26	6/4-27
CO (3.5 атм)	60	74	–
CO (1 атм)	75	38	32
N_2 (1 атм)	80	3	75

6/4-25b 6/4-26b (85%)

6/4-25c 6/4-26c (73%)

Схема 6/4.9. Синтез δ-лактонов

δ-лактонам (схема 6/4.9) [284]. Так, при давлении CO 3.5 атм из соединения **6/4-25a** получен единственный продукт **6/4-26a;** в атмосфере азота основным продуктом является изомер **6/4-27**. Эта методика может также применяться при синтезе O- и N-трициклических лактонов типа **6/4-26b** и **6/4-26c** с использованием в качестве субстратов эпоксидов **6/4-25b** и **6/4-25c**.

Как сказано выше, катализируемая кобальтом социклизация алкина и алкена с карбонилированием представляет собой мощный метод синтеза циклопентенонов [268]. Однако в зависимости от условий реакции она позволяет также получать 1,3-диены, которые, как описали Карретеро с сотр. [285], вовлекаются в реакцию Дильса–Альдера. Как ожидалось, реакция енина **6/4-28** с $Co_2(CO)_8$ в кипящем ацетонитриле привела исключительно к смеси (59:41) диастереомерных циклопентенонов **6/4-29** и **6/4-30**. Однако при использовании в качестве промотора N-оксида триметиламина в толуоле из того же енина был получен 1,3-диен **6/4-31**, из которого при

1) 1.3 экв. $Co_2(CO)_8$ CH_2Cl_2, к.т. 2) MeCN, 80 °C; 66% (*эндо*/*экзо* 59:41)

6/4-28 → *эндо*-**6/4-29** + *экзо*-**6/4-30**

1.3 экв. $Co_2(CO)_8$, MS 4 Å, толуол, к.т., затем 7 экв. $Me_3NO \cdot 2\,H_2O$

[**6/4-31**] + **6/4-32** (51%) → **6/4-33**

Схема 6/4.10. Катализируемая кобальтом реакция енинов в разных условиях, приводящая к циклопентенонам либо к 1,3-бутадиенам

более высокой температуре в присутствии диенофила **6/4-32** с выходом 51% был получен циклоаддукт **6/4-33** (схема 6/4.10).

Перикас с коллегами описал катализируемую кобальтом комбинацию аминокарбонилирования и реакции Посона–Кханда с образованием за одну операцию пяти новых связей [286]. Реакция 1-хлор-2-фенилацетилена **6/4-34** и октакарбонилдикобальта привела к образованию через промежуточный комплекс **6/4-35** двух новых комплексов кобальта **6/4-36** и **6/4-37**, которые были обработаны амином **6/4-38**. Конечными продуктами этого домино-процесса являются азади- и азатриквинаны **6/4-40** вместе с промежуточным комплексом **6/4-39**, который также может быть выделен и отдельно превращен в продукт **6/4-40** (схема 6/4.11).

6.4.2. Превращения, индуцированные никелем

Большинство исследований катализируемых никелем домино-реакций принадлежит Икеде с коллегами [287], которые наблюдали, что возникающие из алкинов **6/4-41** и (π-аллил)никелевого комплекса алкенилникелевые частицы могут реагировать с металлоорганическими соединениями типа **6/4-42**. Если эта реакция проводится в присутствии енонов **6/4-43** и TMSCl, то образуются продукты типа **6/4-44**. После гидролиза получаются кетоны **6/4-45** (схема 6/4.12). В случае циклических и β-замещенных енонов необходимо использовать пиридин. Региоселективность и стереоселективность реакций обычно очень высоки. Иногда вместо алкинов могут использоваться алкены, однако эти случаи довольно ограниченны, поскольку только с норборненом получены приемлемые результаты [288].

Опыт	Аллиламин	Выход 6/4-39, %[а]	Условия[б]	Выход 6/4-40, %[в]	dr
1		–	A	– (48)	–
2		89	A	63 (55)	1.2:1
3		84	B	64	1.4:1

[а] Из **6/4-37**
[б] A: 4 ч, 45 °C. B: NMO, 20мин, 0 °C
[в] Относительного выделенного **6/4-39**; в скобках указаны выходы для one-pot-реакции.

Схема 6/4.11. Синтез азади- и азатриквинанов

Добавление никелевого катализатора к алкину **6/4-47** и циклическому енону **6/4-46** в присутствии хирального лиганда **6/4-49** с последующим переносом метила при использовании Me_2Zn привело к 3-замещенным циклоалканонам **6/4-48** с выходами от хороших до средних и *ee* до 81% (схема 6/4.13). Энантиоселективность весьма зависит от растворителя; кроме того, с циклопентенонами получены лучшие результаты, чем с циклогексенонами [289].

R–C≡CH + R^1—≡—$SnBu_3$ + [енон] + TMSCl → (кат. Ni^0, пиридин, THF, кипяч.)

6/4-41 6/4-42 6/4-43

6/4-44 → (гидролиз) 6/4-45

Схема 6/4.12. Четырехкомпонентная катализируемая Ni^0 реакция алкинов, металлоорганических соединений, енонов и TMSCl

1) Et—≡—Et 6/4-47, кат. $Ni(acac)_2$/(*S*)-6/4-49, Me_2Zn, Me_3SiCl
2) $H_3O^{\oplus}$

6/4-46 → (+)-6/4-48

Растворитель	ee, %	Выход, %
DME	59	73
Диглим	63	66
Триглим	81	78
Тетраглим	63	75

6/4-49 (*t*Bu)

Схема 6/4.13. Синтез 3-замещенных циклоалканонов

Дальнейшим развитием является реакция енонов с енинами в присутствии $ZnCl_2$ [290]. Реакция енона **6/4-50а** с 2 экв. енина **6/4-51а в присутствии** эквимолярного количества $Ni(COD)_2$ и 1.5 мол.% $ZnCl_2$ в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 6 ч привела с выходом 50% и стереоселективностью 96% к продукту **6/4-52а** с (*E*)-конфигурацией. В этом превращении в качестве минорного изомера образовался также продукт **6/4-53а**. Можно предположить, что первым интермедиатом является никелацикл **6/4-54** или **6/4-55** (схема 6/4.14).

При использовании этого домино-сочетания могут быть получены также полициклические соединения [291]. Однако дополнительным необходимым условием в этой реакции является ингибирование преждевременного β-элиминирования водорода. Реакция енона **6/4-56** и диенина **6/4-57**

6/4-50 6/4-51 6/4-52 6/4-53

"Ni"/Zn, $ZnCl_2$, 10–56%

6/4-50a: R^1 = Me, R^2 = R^3 = H
6/4-50b: R^1 = Et, R^2 = H, R^3 = Me
6/4-50c: R^1 – R^2 = -$(CH_2)_2$-, R^3 = H
6/4-50d: R^1 = R^2 = H, R^3 = Me

6/4-51a: R^4 = Me, R^5 = H, X = $C(CO_2Et)_2$
6/4-51b: R^4 = Me, R^5 = H, X = $NSO_2pMeC_6H_4$
6/4-51c: R^4 = R^5 = H, X = $C(CO_2Et$
6/4-51d: R^4 = R^5 = Me, X = $C(CO_2Et)_2$

6/4-50 + 6/4-51 → Ni^0, 1-е образование связи C–C → 6/4-54 или 6/4-55

$ZnCl_2$

экзо-циклизация (внедрение), 2-е образование связи C–C

циклопропанирование, 3-е образование связи C–C

β-C–C расщепление

расщепление, – H-Ni-Cl; $H^{\oplus}$

Схема 6/4.14. Катализируемая никелем(0) реакция енонов и енинов

привела к продукту **6/4-58** с выходом 41%. Снова можно предположить, что сначала образуется Ni-комплекс **6/4-59**, который дает бициклическое соединение **6/4-60** с последующим образованием скелета триквинана **6/4-58** через соединение **6/4-61,** причем последней стадией процесса является β-элиминирование водорода (схема 6/4.15).

Другой подход к быстрому синтезу сложных полициклов из простых ациклических соединений заключается в катализируемом $Ni(COD)_2$ превращении енона, имеющего алкиновый фрагмент, в карбо- или гетероциклический

⇧ : вновь образующаяся связь С–С

Схема 6/4.15. Образование триквинанового скелета при участии никеля

интермедиат, который захватывается электрофилом. Типичным примером такого подхода, показанным Монтгомери и его группой [292], является реакция енинового кетона **6/4-62** с $Ni(COD)_2$, за которой следует добавление бензальдегида и образование с выходом 82% продукта **6/4-66 в** виде единственного диастереомера (схема 6/4.16). Никелевые комплексы **6/4-63–6/4-65** могут рассматриваться как интермедиаты, а в качестве электрофилов используются также иодметан, аллилиодид, бензилиодид, формальдегид, бензоилхлорид и даже α,β-ненасыщенные альдегиды, такие как акролеин. Последний подвергается 1,4-присоединению. Более того, реакция может быть и межмолекулярной: из енинового дикетона **6/4-67** с выходом 61% получен продукт **6/4-68**.

Катализируемая никелем реакция арилгалогенидов является очень подходящим методом получения даже стерически затрудненных биарилов (сочетание типа реакции Ульмана). Из альдегида **6/4-69** в присутствии $NiCl_2(PPh_3)_2/PPh_3$ получен ожидаемый гомосвязанный продукт. Однако в присутствии бидентатного лиганда dppf или BINAP Лин с сотр. [293] наблюдали иное течение процесса, при котором были получены два фталида **6/4-70** и **6/4-71** (схема 6/4.17). При использовании BINAP была достигнута превосходная селективность, особенно в случае превращения

Схема 6/4.16. Синтез полициклов с участием никеля(0)

альдегида **6/4-69b** в продукт **6/4-70b** с выходом 71% и *ee* 98%. Для высоких выходов необходима метокси-группа в *пара*-положении к атому галогена, та же группа в *мета*-положении снижает энантиоселективность. Что касается механизма, можно предположить, что сначала образуется комплекс **B**, который внедряется в альдегидную группу второй молекулы **6/4-69** с образованием комплекса **D**; это далее приводит к конечным продуктам. Трансметаллирование арилникелевого комплекса **B** с образованием комплекса **C** оказывается замедленным при использовании бидентатного лиганда.

Фталидные производные представляют фармакологический интерес, поскольку они проявляют противоопухолевую [294], антиконвульсантную [295], а также противомикробную активность [296]; найдено, что они обладают также полезной гербицидной активностью [297].

Чен с сотр. [298] описали довольно необычную комбинацию катализируемого никелем [2+2+2]-циклоприсоединения оксабензонорборнадиена **6/4-72** с алкинами **6/4-73**, за которым следует ретроэлектроциклизация с образованием аренов **6/4-75** и бензо[*c*]фурана **6/4-76**. Последний в условиях реакции реагирует с другой молекулой оксабензонорборнадиена **6/4-72**, что приводит к соединениям **6/4-77** и **6/4-78** (схема 6/4.18). Общий выход этих соединений в случае применения фенилацетилена составил 98% (58% **6/4-78**

20 мол.% $NiCl_2(PPh_3)_2$
20 мол.% (*S*)-BINAP
3.0 экв. Zn, толуол, 90 °C

6/4-69

a: $R^1 = R^2 = OMe$
b: $R^1 = OMe$, $R^2 = H$

6/4-70: X = I
6/4-71: X = H

dppf: **6/4-69a**:**6/4-70a** (68%) + **6/4-71a** (31%), 0.5 ч
BINAP: **6/4-69a**:**6/4-70a** (92%, ee 71%) + **6/4-71a** (5%), 0.5 ч
6/4-69b:**6/4-70b** (71%, *ee* 98%) 2 ч

dppf = 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

-L' ArI Ar'CHO BINAP или dppf продукт
A B D C ArI Ar—Ar

Схема 6/4.17. Катализируемая никелем реакция альдегида **6/4-69**

$NiCl_2(PPh_3)_2$, PPh_3
Zn, толуол, 40–90 °C

6/4-72 **6/4-73** **6/4-74** Δ **6/4-72**

6/4-78 25–65% **6/4-77** 25–40% **6/4-76** **6/4-75**

Схема 6/4.18. Катализируемая никелем реакция оксабензонорборнадиена с алкинами

и 40% **6/4-77**). При более низкой температуре (18 °C) удалось выделить интермедиаты типа **6/4-74**. Иногда вместо оксабензонорборнадиена **6/4-72** можно использовать также азабензонорборнадиены.

Схема 6/4.19. Синтез (–)-ирцинианина (**6/4-79**) и (+)-вистарина (**6/4-80**)

Уэниси с коллегами для синтеза (–)-ирцинианина (**6/4-79**) и (+)-вистарина (**6/4-80**) использовали катализируемую $NiCl_2/CrCl_2$ домино-реакция хирального альдегида **6/4-81** и иодтриена **6/4-82** (схема 6/4.19) [299]. После сочетания, приводящего к соединению **6/4-83**, при комнатной температуре протекала реакция Дильса–Альдера, дающая с выходом 60% целевой циклический продукт **6/4-84**.

6.4.3. Реакции, индуцированные медью

Катализируемые медью домино-реакции использовались для синтеза карбоциклов, а также гетероциклов, таких как индолы, бензоксазолы и хиноксалины. Очень удобным процессом является также комбинация образования аллилвиниловых эфиров, сопровождаемая перегруппировкой Кляйзена.

Для энантиоселективного аллильного замещения мягкими нуклеофилами более подходящим является катализ такими переходными металлами, как Pd, Mo или Ir, с использованием хиральных лигандов. Однако для жестких нуклеофилов, например алкильных групп, больше подходит медь. Алексакис с сотр. [300] разработал новый хиральный фосфорамидитный лиганд, который позволяет ввести алкильную группу в циннамилхлорид с *ee* 92–96%. Если применяемый реагент Гриньяра содержит двойную связь C–C, то далее может последовать ROM. Так, реакция соединения **6/4-85** с реагентом Гриньяра **6/4-86** в присутствии медной соли тиофен-2-карбоновой кислоты (CuTC) и хирального лиганда **6/4-88** с последующим метатезисом приводит с хорошими выходами к продуктам **6/4-87** (схема 6/4.20).

Такахаси с сотр. [301] разработали общий метод синтеза полизамещенных стиролов **6/4-91**, винилциклогексадиенов и родственных соединений путем реакции промежуточно образующегося пятичленного цирконацикла **6/4-89** с пропаргильными производными **6/4-90** или аллильными дигалогенидами – 1,4-дигалоген-2-бутенами – в присутствии CuCl (схема 6/4.21).

1) CuTC, L*, CH_2Cl_2, –78 °C
1.2 экв. MgBr **6/4-86**
2) 5 мол.% [Ru] (**6/3-13**), CH_2Cl_2

6/4-85 → **6/4-87**

L* = **6/4-88**

CuTC=тиофен-2-карбоксилат меди

Опыт	R	n	Выход выделенного продукта, %	*ee*, %
1	H	1	77	94
2	Me	1	79	93
3	H	2	69	96
4	Me	2	72	94

Схема 6/4.20. Комбинация катализируемого медью аллильного замещения с метатезисом

6/4-89

6/4-90

2.0 экв. CuCl, 50 °C, 1 ч

60%

6/4-91

Схема 6/4.21. Синтез стиролов

1) KH

2) 50 мол.% $Cu(OAc)_2$

CH_2Cl_2, 70 °C

6/4-92a: n = 1

6/4-92b: n = 2

6/4-93a: n = 1, (67%)

6/4-93b: n = 2, (64%)

+

6/4-94a: n = 1, (0%)

6/4-94b: n = 2, (14%)

Схема 6/4.22. Синтез индолов

Образование индольного фрагмента привлекло огромное внимание, поскольку он входит во многие биологически активные соединения, например индольные алкалоиды [302]. Несмотря на то, что синтез индолов по Фишеру остается наиболее важным методом, в последние годы было разработано несколько катализируемых переходными металлами синтезов соединений этой группы. Недавно Хироя с сотр. [303] сообщили о катализируемой Cu^{II} циклизации анилинов, содержащих *орто*-алкинильный заместитель, которая позволяет осуществить двойную циклизацию домино-типа, приводящую к аннелированным индолам. Так, реакция соединений **6/4-92** в присутствии 50 мол.% $Cu(OAc)_2$ после образования амидного аниона действием KH привела с хорошими выходами к продуктам **6/4-93**; в некоторых случаях было обнаружено также небольшое количество продукта моноалкилирования **6/4-94** (схема 6/4.22).

Глориус с сотр. [304] описали удобную методику катализируемого Cu^{I} получения 2-фенилбензоксазолов **6/4-97** и родственных соединений из 1,2-дигалогенароматических субстратов **6/4-95** и бензамида **6/4-96** (схема 6/4.23).

Какки и его группа [305] разработали катализируемую медью домино-реакцию синтеза пирроло[2,3-*b*]хиноксалинов **6/4-101** с использованием в качестве субстратов 2-бром-3-трифторацетамидохиноксалина **6/4-98** и толанов **6/4-99**, содержащих электронодонорные или электроноакцепторные группы; предполагаемые интермедиаты процесса – соединения **6/4-100** (схема 6/4.24).

5 мол.% CuI
10 мол.% dmeda
3 экв. K_2CO_3
толуол, 110 °C, 24 ч

6/4-95 + 1.1 экв. 6/4-96 → 6/4-97

Опыт	*о*-Дигалогенированный субстрат	Продукт	Выход выделенного продукта, %
1			90
2			77
3			75
4			59
5			72

Схема 6/4.23. Синтез бензоксазолов и родственных соединений

15 мол.% CuI
30 мол.% PPh_3
диоксан, 110 °C

6/4-98 + 6/4-99 → [6/4-100] → 6/4-101

Схема 6/4.24. Синтез пирроло[2,3-*b*]хиноксалинов

Как показано ранее на многих примерах, перегруппировка Кляйзена алливиниловых эфиров также представляет мощный метод образования углерод-углеродных связей в домино-процессах. Обычно необходимые эфиры образуются в отдельной стадии. Однако обе стадии могут быть скомбинированы в новой домино-реакции, разработанной Бухвальдом и Нордманом [306]. Из аллильных спиртов **6/4-102** и винилиодидов **6/4-103** в присутствии лиганда **6/4-104** и с использованием иодида меди при 120 °C

Опыт	Спирт (6/4-102)	Винилгалогенид (6/4-103)	Продукт (6/4-105)	dr [в]	Выход, %
1	OH	I, nPent	O, nPent	92:8	55
2	OH	I, nPent	O, nPent	5:95	68
3	OH	I, nPr, nPr	nPr, O, nPr	88:12[б]	59
4	OH	I, nPr, nPr	nPr, O, nPr	9:91[б]	–
5	OH	I, nPent	O, nPent	92:6	77
6	OH	I, nPent	O, nPent	6:94	77
7	OH	I, nPr, nPr	nPr, O, nPr	87:13	62
6	OH	I, nPr, nPr	nPr, O, nPr	12:88	69

[в] По данным спектров ЯМР ^1H (300 или 500 МГц) реакционной смеси.
[б] По данным ГХ неочищенной реакционной смеси.

Схема 6/4.25. Домино-процесс, включающий образование аллилвинилового эфира и перегруппировку Кляйзена

получены продукты типа **6/4-105** (схема 6/4.25). Эта реакция даже дает возможность стереоселективного образования с высоким выходом двух соседних четвертичных стереогенных центров.

6.4.4. Реакции, индуцированные вольфрамом

Домино-реакции с участием вольфрама основаны всегда на вольфрам-карбенах, подвергающихся циклизации с последующей другой циклизацией. Барлуэнга с сотр. [307] синтезировали производные флуорена **6/4-108**, используя этот процесс, в котором за [4+2]-циклоприсоединением 2-амино-1,3-бутадиенов и алкинилкарбенового комплекса Фишера **6/4-107** следует циклопентаннелирование (схема 6/4.26). Те же авторы осуществили процесс двойного [4+2]-циклоприсоединения и пентаннелирования.

Ауман с сотр. [308] при взаимодействии циклоалкенилэтинилзамещенного вольфрамкарбена **6/4-109** со спиртом, приводящем к продукту **6/4-112**, наблюдали комбинацию циклизаций и циклоприсоединения (схема 6/4.27). Последней из последовательных реакций является

6/4-106 + **6/4-107** → (THF) **6/4-108**

6/4-108a: R^1 = Me, R^2 = H: выход 95%
6/4-108b: R^1 = Me, R^2 = CH_2OMe: выход 95%
6/4-108c: R^1, R^2 = $CH_2(CH_2)_2CH_3$: выход 92%

Схема 6/4.26. Синтез производных флуорена

6/4-109 + R–OH → (NEt_3, 20 °C, 3 ч; – $[W(CO)_6]$; (1. присоединение) (2. π-циклизация)) [**6/4-110**] → ([2+2]-*екзо*-присоединение **6/4-109**) [**6/4-111**] → (π-циклизация с внедрением CO; 36%) **6/4-112**

Схема 6/4.27. Реакция циклоалкенилэтинилкарбена

Схема 6/4.28. Синтез мостиковых соединений из *о*-этинилфенил(изопропил)кетона

π-циклизация с внедрением CO промежуточного циклоаддукта **6/4-111**, образовавшегося из соединений **6/4-109** и **6/4-110**.

При обработке в течение 2 ч *о*-этинилфенил(изопропил)кетона **6/4-113** 1 экв. $W(CO)_5 \cdot THF$ в присутствии 4 экв. 1,1-диэтоксиэтилена вместо ожидаемого 3-этокси-1-изопропилнафталина с выходом 73% было получено мостиковое соединение **6/4-118** (схема 6/4.28). Ивасава с сотр. [309] предложили механизм своей новой домино-реакции, включающий происходящее через предполагаемые интермедиаты **6/4-114**–**6/4-117** [3+2]-циклоприсоединение с последующим внедрением образовавшегося вольфрамового карбена в соседнюю связь C–H. Эти авторы также показали, что достаточно 10–20 мол.% $W(CO)_5 \cdot THF$ и что в описанном процессе могут использоваться другие кетоны, ацетали кетенов и даже виниловые эфиры, причем выходы продуктов составляют 50–94%.

6.4.5. Реакции, индуцированные молибденом

Как уже подробно обсуждалось ранее, реакции метатезиса широко применялись в домино-процессах. Почти во всех опубликованных примерах использовались катализаторы Груббса I и II (**6/3-13**–**6/3-16**) благодаря их высокой стабильности и удобству применения. Однако Ховейда с коллегами [310] привели один пример энантиоселективного домино-процесса с использованием хирального соединения молибдена типа комплекса Шрока. Домино-процесс ROM/RCM с участием производных норборнена **6/4-119** и стиролов **6/4-120 в** присутствии каталитических количеств молибденового комплекса на основе бифенил-2,2′-диола **6/4-122** привел с высокими выходами и энантиоселективностью к циклопентанам **6/4-121** (схема 6/4.29). Лучшие результаты (выходы до 96% и *ee* свыше 98%) были получены при использовании защитной MOM-группы

5 мол.% 6/4-122
22 °C

6/4-119 + 10 экв. 6/4-120 → 6/4-121

R^1 = TBS, TMS или MOM, R^2 = H, OMe, CF_3
Лучшие результаты: R^1 = MOM
Выходы: R^2 = H (96%), OMe (88%), CF_3 (80%)
ee: >98%

6/4-122

Схема 6/4.29. Энантиоселективный домино-процесс с молибденовым катализатором, включающий метатезис с раскрытием и замыканием цикла

$Mo(CO)_6$
$MeCN/H_2O$
80 °C

6/4-123 → 6/4-124

Опыт	R^1	R^2	Выход, %
1	Ph	*n*C_6H_{13}	75
2	Me	*n*C_6H_{13}	82
3	Ph	$SiMe_3$	65
4	Me	$SiMe_3$	84

Схема 6/4.30. Домино-реакции расщепления цикла

Обычно задачей домино-реакций является повышение сложности продуктов по сравнению с субстратами. Однако расщепление связей в домино-процессах может быть также выгодным, если исходный материал легко доступен, а продукт трудно получить другими методами.

Тэм с сотр. [311] разработали метод синтеза 1,3-дизамещенных циклопентанов **6/4-124** и циклопентенов. Так, при использовании $Mo(CO)_6$ реакция конденсированных изоксазолинов **6/4-123**, легко получаемых 1,3-диполярным циклоприсоединением, приводит к продуктам **6/4-124** с хорошими выходами (схема 6/4.30).

6.4.6. Реакции, индуцированные титаном

Беллер с сотр. [312] недавно опубликовали очень удобную для получения индолов домино-реакцию с использованием в качестве катализатора кислоты Льюиса из титана. Новый метод состоит в катализируемом титаном аминировании хлоралкилалкинов, приводящем к гидразонам; из последних далее по реакции Фишера образуются индолы, после чего следует нуклеофильное замещение хлора в алкильной группе аммиаком, выделяющимся при реакции. Таким путем было получено множество производных триптамина и аналогов. Например, взаимодействие алкина **6/4-125** и гидразина **6/4-126** в присутствии катализатора **6/4-127** привело к продукту **6/4-128** с выходом 86% (схема 6/4.31).

Другую катализируемую титаном домино-реакцию разработали Рюк-Браун и сотр. [313] с использованием взаимодействия еналей **6/4-129** с циклопентадиенилдикарбонилжелезом в качестве β-заместителя и первичных аминов **6/4-130**, приводящего к дигидропирролонам **6/4-131** (схема 6/4.32).

Метиленирование циклических карбонатов, таких как **6/4-132**, с использованием диметилтитаноцена, приводящее к ацеталю кетена, и последующая перегруппировка Кляйзена позволили синтезировать с хорошими выходами лактоны со средними циклами типа **6/4-133**, которые труднодоступны другим путем. В этом превращении продукт **6/4-133** образуется

Схема 6/4.31. Домино-процесс синтеза триптаминов

Схема 6/4.32. Синтез дигидропирролонов

Схема 6/4.33. Реакция циклических карбонатов с Cp_2TiMe_2

в виде смеси 1:1 двух атропоизомеров **6/4-133a** и **6/4-133b** (схема 6/4.33). Субстраты для этого процесса, разработанного Бёртоном, Холмсом и сотр. [314], были получены из сахаров.

6.4.7. Превращения, индуцированные хромом

Довольно сложные структуры получаются в результате трехкомпонентного домино-[6π+2π]-циклоприсоединения с участием хрома(0), описанного Ригби

Опыт	X	Y	Длительность облучения, ч	Выход, %
1	CH_2	$(CH_2)_2$	1.5	76
2	CH_2	$(CH_2)_3$	2	69
3	CH_2	O	1.5	47
4	CH_2	$C(CO_2Et)_2$	1.5	77
5	CH_2	$C(CH_3)_2$	1	36
6	CH_2	$C(Ph)CO_2Et$	1.5	53
7	$N(CO_2Et)$	CH_2	0.5	40
8	SO_2	CH_2	2	57
9	SO_2	$(CH_2)_2$	2	32

Схема 6/4.34. Домино-процесс [6π+2π], [6π+2π]-циклоприсоединения

6/4-137 6/4-138 6/4-139 (4%) 6/4-140 (75%)

смесь диастереомеров состава 3:1

Схема 6/4.35. Неожиданное образование продукта **6/4-140** при реакции норборнена и алкинилхромкарбена

с сотр. [315]. Облучение смеси комплекса хрома **6/4-134** и диинов **6/4-135** через фильтр из пирекса при 0 °C приводит к полициклическим соединениям **6/4-136** с выходами от средних до хороших (схема 6/4.34).

Другой беспрецедентный процесс домино-циклоприсоединения с участием комплекса хрома, а именно [2+2+1]/[2+1]-циклоприсоединение, наблюдали Барлуэнга с сотр. [316]. Эти авторы обрабатывали норборнен **6/4-137** алкинилхромкарбеном Фишера **6/4-138** и в качестве главного продукта получили не ожидавшееся производное циклопропана **6/4-139**, а соединение **6/4-140** (схема 6/4.35).

6.4.8. Реакции, индуцированные платиной и золотом

Группа Фюрстнера разработала новую катализируемую платиной и золотом циклоизомеризацию гидроксилированных енинов **6/4-141**, приводящую к образованию скелета бицикло[3.1.0]гексанона **6/4-143**, найденного во многих терпенах [317]. Можно предположить, что при катализе платиной образуется платиновый карбен **6/4-142**, который инициирует необратимый 1,2-сдвиг водорода. Сложность молекулы продукта по сравнению с субстратом можно увеличить использованием смеси алкиналя и аллилсилана в присутствии $PtCl_2$, образующих непосредственно продукт **6/4-143** с выходом 55% (схема 6/4.36).

Другой пример каталитической изомеризации 1,5-енинов **6/4-144** с образованием бицикло[3.1.0]гексенов **6/4-145** описали Тост с сотр. (схема 6/4.37) [318]. В этой реакции в присутствии солей палладия или платины выходы продуктов были <5%, а с золотом – превосходные.

Для полного синтеза гелиофенантрона группа Дайкера недавно использовала катализируемую платиной циклизацию *o*-алкинилбензальдегида, приводящую к изобензопирилиевому катиону, который подвергается последующей внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с образованием смеси диастереомеров продукта трициклической структуры [319].

6/4-141 6/4-142 6/4-143

Субстрат[а]	Продукт	Выход,%
R	R	74/75[б] (R = Ph) 72 (R = C_5H_{11}) 81 (R = C_7H_{15})
Ph	Ph	66
Ph	Ph	52
TBSO	OTBS	94[в]

[а] Все реакции проводились в толуоле при 60-80 °C с 5 мол.% $PtCl_2$, если не указано иное.
[б] С использованием 2 мол.% $(PPh_3)AuCl/AgSbF_6$ в CH_2Cl_2 при 20 °C
[в] dr=3:1

Схема 6/4.36. Катализируемая платиной или золотом циклоизомеризация гидроксилированных енинов

1–2% $(PPh_3)AuPF_3$ или $(PPh_3)AuSbF_6$, 95–99%

6/4-144 → 6/4-145

Ar = Ph, [MeO, OMe-substituted aryl], [Br-substituted benzodioxolyl]

Схема 6/4.37. Катализируемое золотом образование бициклогексенов из енинов

Совсем новый пример комбинации катализируемой золотом(I) [3,3]-перегруппировки и реакции Назарова обнаружили Чжан с сотр. Так, циклопентеноны можно легко получить превращением ененилацетатов в присутствии $AuCl(PPh_3)/AgSbF_6$ [320].

6.4.9. Реакции, индуцированные железом или цирконием

Как показано в предыдущих разделах, альдольная реакция, особенно в виде домино-процесса, является одним из наиболее удобных методов формирования связи С–С. Обычно используют енолят и карбонильное соединение, но можно также применять аллильные спирты, поскольку они изомеризуются в условиях катализа переходными металлами [321]. Гре с сотр. показали, что для этой цели наиболее удобны комплексы железа [322]. Так, из смеси аллилового спирта **6/4-146** и альдегида **6/4-147** при облучении в присутствии 2–4 мол.% [(COT)Fe(CO)$_3$] (COT – циклооктатетраен) в качестве главного продукта получают альдольный аддукт **6/4-148** наряду с его региоизомером **6/4-149** и кетоном **6/4-150** (схема 6/4.38). Процесс может также использоваться для синтеза хиральных альдегидов [323].

R^2 R^1 OH *n*Bu

6/4-146

\+

RCHO

6/4-147

2–4 мол.% (COT)Fe(CO)$_3$
THF, hν (125 W), к.т.

R^1 R^2 R OH O *n*Bu

6/4-148

\+

R^2 *n*Bu R^1 R O OH

6/4-149

R^2 R^1 O *n*Bu

6/4-150

Опыт	R	R^1	R^2	Кат., %	*t*, мин	Соотношение: **6/4-148**: син/анти, **6/4-149**: изомеры	Выход, % **6/4-148+ 6/4-149**	Выход, % **6/4-150**
1	Ph	H	H	2	20	64/28/5/3	84	12
2	H	H	H	4	45–60	94/–/6	84	9
3	Me_2CHCH_2	H	H	3	35	63/27/5/5	72	19
4	Me_2CH	H	H	3	35	53/34/7/6	63	27
5	Cy	H	H	3	35	59/35/4/2	64	27
6	Et_2CH	H	H	3	35	65/33/2/–	36	42
7	$Et_2CH{=}CH(CH_2)_2$	H	H	4	180	55/36/5/4	78	6
8	*p*AcNHPh	H	H	5	180	57/36/4/3	54	4
9	Ph	Me	H	5	4 ч		<20% конв.	
10	Ph	H	Me	5	4 ч		<20% конв.	

Схема 6/4.38. Домино-процесс изомеризация/альдольная реакция аллильных спиртов и альдегидов при использовании в качестве катализатора (COT)Fe(CO)$_3$

Схема 6/4.39. Гидроцирконирование енинов

Группой Випфа был разработан замечательный one-pot-процесс, позволяющий стереоселективно сформировать пять связей С–С, исходя из енинов **6/4-151**, а также $Cp_2Zr(H)Cl$ и Me_2Zn [324]. На первой стадии происходит гидроцирконирование енина **6/4-151** с последующим трансметаллированием *in situ* и образованием соединения цинка **6/4-152**, которое далее реагирует с альдимином **6/4-153**. В присутствии CH_2I_2 образовавшийся N-металлированный аллильный амид **6/4-154**, как и другая двойная связь, циклопропанируется с образованием сопряженных бисциклопропанов **6/4-155** (схема 6/4.39). Подобным путем из алкинов были также получены некоторые α-амидозамещенные моноциклопропаны (14 примеров) с выходами 45–91%.

6.4.10. Реакции, индуцированные лантанидами

Группа Моландера использовала разработанный Ли и Марксом [325] процесс, происходящий при участии лантанидов и включающий последовательные внутримолекулярное гидроаминирование и циклизацию с образованием связи С–С, для синтеза трициклических и тетрациклических ароматических азотистых гетероциклов [326]. Реакция субстратов **6/4-156–6/4-159**, а также **6/4-164** с $Cp^*_2SmCH(TMS)_2$ или $Cp^*_2NdCH(TMS)_2$ привела к пирролизидинам **6/4-160**, индолизидинам **6/4-162** и **6/4-165**, а также хинолизидинам **6/4-163** (схема 6/4.40). Удивительно, что индолизидины **6/4-161** оказались необычно неустойчивыми, и их не удалось выделить. Строго говоря, это не домино-реакция, но это очень удобное превращение для получения описанных гетероциклов.

$m = 1$: $Cp^*_2SmCH(TMS)_2$, бензол, к.т.
$m = 2$: $Cp^*_2NdCH(TMS)_2$, бензол, к.т.

a: R = H
b: R = OMe

6/4-156: m = 1, n = 1
6/4-157: m = 1, n = 2
6/4-158: m = 2, n = 1
6/4-159: m = 2, n = 2

6/4-160: m = 1, n = 1, **a**: 79% (5.51:1), **b**: 84% (4.7:1)
6/4-161: m = 1, n = 2, **a,b**: 0%
6/4-162: m = 2, n = 1, **a**: 76% (1.7:1), **b**: 82% (1.4:1)
6/4-163: m = 2, n = 2, **a**: 73% (26:1), **b**: 69% (16:1)

$Cp^*_2NdCH(TMS)_2$, к.т.
83% (*dr* 2.3:1)

6/4-164 **6/4-165**

Схема 6/4.40. Циклизации при участии лантанидов

Литература

1. (a) L. F. Tietze, I. Hiriyakkanavar, H. P. Bell, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453–3516; (b) E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken NJ, **2002**, *2*, 1689–1705; (c) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH Weinheim, **1998**, Vol. 1 and Vol. 2.

2. (a) M. Oestreich, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *5*, 783–792; (b) A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963; (c) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449–7476; (d) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.

3. (a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; (b) S. Schröter, C. Stock, T. Bach, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245–2267; (c) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366–374; (d) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734; (e) R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566–1568.

4. E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken NJ, **2002**, Vol. 2, pp. 1669–1687.

5. S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1175– 1183.

6. T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580–5588.

7. M. D. Charles, P. Schultz, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965–3968.

8. (a) T. Punniyamurthy, S. Velusamy, J. Iqbal, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329–2363; (b) B. de Bruin, P. H. M. Budzelaar, A. W. Gal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4142–4157.

9. L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.

10. A. Padwa, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1357–1374.

11. M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368– 3398.

12. (a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527; (b) T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3010–3019; (c) D. J. Wallace, *Angew. Chem.*

Int. Ed. **2005**, *44*, 1912– 1915; (d) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. Tom Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; (e) A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238; (f) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; (g) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.

13. (a) G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9456–9459; (b) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959–5989.

14. (a) M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160–181; (b) K. M. Koeller, C.-H. Wong, *Nature*, **2001**, *409*, 232–240.

15. (a) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259–2261; (b) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *35*, 8971–8977.

16. N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848; b) M. M. Abelman, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328–2329; c) Y. Zhang, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454–3456; d) G. Wu, F. Lamaty, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2507–2508.

17. Y. Zhang, G. Wu, G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590–8592.

18. (a) B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4325–4328; (b) B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4329–4332.

19. (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34–42; (b) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 791–792; (c) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701–703; (d) B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636–644.

20. B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8267–8310.

21. L. F. Tietze, K. Kahle, T. Raschke, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 401–407.

22. W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.

23. (a) L. F. Tietze, K. Heitmann, T. Raschke, *Synlett* **1997**, 35–37; (b) L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1996**, 1981–1987; (c) L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597–598; d) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089–1091.

24. L. F. Tietze, R. Ferraccioli, *Synlett* **1998**, 145–146.

25. M. E. Fox, C. Li, J. P. Marino, Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5467–5480.

26. a) H. C. Brown, G. G. Pai, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384–1394; b) M. M. Midland, R. S. Graham, *Organic Syntheses*, Wiley: New York, **1990**, Vol. 7, pp. 402–406.

27. F. Miyazaki, K. Uotsu, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13073–13078.

28. S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B.A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773.

29. (a) M. J. Stocks, R. P. Harrison, S. J. Teague, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6555–6558; (b) L. F. Tietze, K. M. Sommer, G. Schneider, P. Tapolcsanyi, J. Woelfling, P. Mueller, M. Noltemeyer, H. Terlau, *Synlett* **2003**, 1494–1496; (c) S. Ma, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345–6357.

30. D. C. Harrowven, T. Woodcock, P. D. Howes, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9327–9329.

31. G. Wu, A. L. Rheingold, S. J. Geib, R. F. Heck, *Organometallics* **1987**, *6*, 1941–1946.

32. G. Dyker, A. Kellner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7633–7636.

33. S. Cacchi, M. Felici, B. Pietroni, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3137–3140.

34. R. C. Larock, Q. Tian, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7372–7379.

35. (a) G. Dyker, F. Nerenz, P. Siemsen, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 1265–1269; (b) G. Dyker, P. Siemsen, S. Sostman, A. Wiegand, I. Dix, P. G. Jones, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 261–265.

36. S. Schweizer, Z. Z. Song, F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1452–1454.

37. R. Grigg, V. Loganathan, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3399–3402.
38. D. Brown, R. Grigg, V. Sridharan, V. Tambyrajah, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8137–8140.
39. R. Grigg, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7965–7968.
40. H. Ohno, K. Miyamura, Y. Takeoka, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2647–2650.
41. A. García, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1903–1905.
42. Y. Hu, J. Zhou, X. Long, J. Han, C. Zhu, Y. Pan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5009–5010.
43. (a) S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B.A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773; (b) S. Y. W. Lau, B. A. Keay, *Synlett* **1999**, 605–607.
44. (a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 509–515 и ссылки из этой статьи; (b) M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, 129–138; (c) M. Catellani, G. P. Chiusoli, S. Concari, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5263–5268; (d) R. C. Larock, S. S. Hershberger, K. Takagi, M. A. Mitchell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2450–2457 и ссылки из этой статьи; (e) R. C. Larock, P. L. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1368–1370; (f) S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5319–5322; (g) S.-K. Kang, J.-S. Kim, S.-C. Choi, K.-H. Lim, *Synthesis* **1998**, 1249–1251; (h) M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1987**, 193; (i) M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 961–967; (j) M. Kosugi, T. Kumura, H. Oda, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3522–3524; (k) H. Oda, K. Ito, M. Kosugi, T. Migita, *Chem. Lett.* **1994**, 1443–1444.
45. (a) F. E. Goodson, B. M. Novak, *Macromolecules* **1997**, *30*, 6047–6055; (b) K. M. Shaulis, B. L. Hoskins, J. R. Townsend, F. E. Goodson, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5860–5863.
46. S. Couty, B. Liégault, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2511–2514.
47. C.-W. Lee, K. S. Oh, K. S. Kim, K. H. Ahn, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1213–1216.
48. C. Zhou, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765–3777.
49. B. Salem, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826–2830.
50. D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 153–158.
51. D. Flubacher, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3867–3868.
52. (a) J. W. Daly, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445–452; (b) J. W. Daly, T. Kaneko, J. Wilham, H. M. Garraffo, T. F. Spande, A. Espinosa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 13996–14001.
53. E. W. Dijk, L. Panella, P. Pinho, R. Naasz, A. Meetsma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9687–9693.
54. P. Pinho, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 259–261.
55. S. M. Verbitski, C. L. Mayne, R. A. Davis, G. P. Concepcion, C. M. Ireland, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7124–7126.
56. G. D. Artman III, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1523–1526.
57. C. Copéret, E. Negishi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 165–167.
58. P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291–1293.
59. J. Zhao, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 701–704.
60. L. F. Tietze, F. Lotz, неопубликованные данные.
61. Реакции этого типа были впервые описаны Кателлани с сотр.: (a) M. Catellani, M. C. Fagnola, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2421–2422; (b) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119–122; (c) M. Catellani, C. Mealli, E. Motti, P. Paoli, E. Perez-Carreño, P. S. Pregosin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4336–4346; (d) M. Catellani, *Synlett* **2003**, 298–313.
62. S. Pache, M. Lautens, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4827–4830.
63. H. Nüske, S. Bräse, S. I. Kozhushkov, M. Noltemeyer, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2350–2369.
64. S. Körbe, A. de Meijere, T. Labahn, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3161–3175.

65. M. Knoke, A. de Meijere, *Synlett* **2003**, *2,* 195–198.
66. J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123,* 12107–12108.
67. C. Osterhage, R. Kaminsky, G. M. Kônig, A. D. Wright, *J. Org. Chem.* **2000**, *65,* 6412–6417.
68. T. Thiemann, M. Watanabe, S. Mataka, *New J. Chem.* **2001**, *25,* 1104–1107.
69. R. Grigg, B. Putnikovic, C. Urch, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *35,* 6307–6308.
70. (a) U. Anwar, R. Grigg, M. Rasparini, V. Savic, V. Sriharan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 645–646; (b) U. Anwar, R. Grigg, V. Sridharan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2000**, 933–934.
71. R. Grigg, M. L. Millington, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 2605– 2608.
72. (a) R. Grigg, V. Sridharan, M. York, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 4132–4139; (b) R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 7255–7258.
73. H. A. Dondas, G. Balme, B. Clique, R. Grigg, A. Hodgeson, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42,* 8673– 8675.
74. R. Grigg, V. Sridharan, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 8277–8280.
75. R. Grigg, R. Savic, V. Tambyrajah, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 3003–3006.
76. R. Grigg, A. Hadgson, J. Morris, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 1023–1026.
77. R. Grigg, W. Maclachlan, M. Rasparini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 2241–2242.
78. K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.* **2003**, *68,* 6011–6019.
79. A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123,* 6989–7000.
80. См. также: S. K. Chattopadhyay, S. Maity, B. K. Pal, S. Panja, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 5079–5081.
81. S. D. Edmondson, A. Mastracchio, E. R. Parmee, *Org. Lett.* **2000**, *2,* 1109–1112.
82. P. Vittoz, D. Bouyssi, C. Traversa, J. Goré, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35,* 1871–1874.
83. (a) G. Dyker, P. Grundt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37,* 619–622; (b) G. Dyker, H. Markwitz, *Synthesis* **1998**, 1750–1754.
84. A. Bengtson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 5854–5856.
85. G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671–2681.
86. K. G. Dongol, B. Y. Tay, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47,* 927–930.
87. A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 4876– 4877.
88. A. Kojima, S. Honzawa, C. D. J. Boden, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 3455–3458.
89. H. A. Wegner, L. T. Scott, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68,* 883–887.
90. R. Sekizawa, S. Ikeno, H. Nakamura, H. Naganawa, S. Matsui, H. Iinuma, T. Takeuchi, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65,* 1491–1493.
91. D. C. Swinney, *Drug Discovery Today* **2001**, *6,* 244–250.
92. J. E. Moses, L. Commeiras, J. E. Baldwin, R. M. Adlington, *Org. Lett.* **2003**, *5,* 2987– 2988.
93. J. M. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y.-L. Wong, H.-J. Chen, A. K. Courtney, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124,* 8584–8592.
94. S. Brückner, E. Abraham, P. Klotz, J. Suffert, *Org. Lett.* **2002**, *4,* 3391–3393.
95. (a) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, *10,* 1235– 1246; (b) E. Marsault, P. Deslongchamps, *Org. Lett.* **2000**, *2,* 3317–3320.
96. (a) M. Murakami, K. Itami, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119,* 7163–7164; (b) J. M.Takacs, F. Clement, J. Zhu, S. V. Chandramouli, X. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119,* 5805–5817.
97. R. Skoda-Földes, G. Jeges, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, *J. Org. Chem.* **1997**, *62,* 1326–1332.
98. R. Skoda-Földes, K. Vándor, L. Kollár, J. Horváth, Z. Tuba, *J. Org. Chem.* **1999**, *64,* 5921–5925.
99. C. M. Beaudry, D. Trauner, *Org. Lett.* **2002**, *4,* 2221–2224.
100. K. Kurosawa, K. Takahashi, E. Tsuda, *J. Antibiot.* **2001**, *54,* 541–547.
101. K. A. Parker, Y.-H. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126,* 15968–15969.

102. L. R. Pottier, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Synlett* **2004**, *9*, 1503–1508.
103. V. Fiandanese, D. Bottalico, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11421– 11425.
104. B. A. Chauder, A. V. Kalinin, N. J. Taylor, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1435–1438.
105. (a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315; (b) C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071–4078.
106. R. C. Larock, E. D. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3270–3271.
107. N. Rasool, A. Q. Khan, V. U. Ahmad, A. Malik, *Phytochemistry* **1991**, *30(8)*, 2803–2805.
108. B. Clique, S. Vassiliou, N. Monteiro, G. Balme, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1493–1499.
109. E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2441–2444.
110. *о*-Иодфенолы также могут использоваться в этом методе для получения бензофуранов: J. H. Chaplin, B. L. Flynn, *Chem. Commun.* **2001**, 1594–1595.
111. M. Kotora, E. Negishi, *Synthesis* **1996**, 121–128.
112. M. Pal, V. Subramanian, V. R. Batchu, I. Dager, *Synlett* **2004**, 1965–1969.
113. N. Olivi, P. Spruyt, J.-F. Peyrat, M. Alami, J.-D. Brion, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2607–2610.
114. M. Gruber, S. Chouzier, K. Koehler, L. Djakovitch, *Applied Catalysis A: General* **2004**, *265*, 161–169.
115. A.-C. Carbonelle, J. Zhu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3477–3480.
116. I. C. F. R. Ferreira, M.-J. R. P. Queiroz, G. Kirsch, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4327–4329.
117. S.-K. Kang, Y.-H. Ha, B.-S. Ko, Y. Lim, J. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 343–345.
118. T. Hirashita, Y. Hayashi, K. Mitsui, S. Araki, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1309–1313.
119. W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1477–1481.
120. L. F. Tietze, H. Schirok, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1124–1125.
121. L. F. Tietze, G. Nordmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3247–3253.
122. G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9456–9459.
123. (a) Y. Damayanthi, J. W. Lown, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 205–252; (b) Y. Zhang, K.-H. Lee, *Chin. Pharm. J.* **1994**, *46*, 319– 369; (c) A. C. Ramos, R. Pelaéz-Lamamié de Clairac, M. Medarde, *Heterocycles* **1999**, *52*, 1443–1470; (d) R. S. Ward, *Chem. Soc.. Rev.* **1982**, 75–125; (e) R. S. Ward, *Synthesis* **1992**, 719–730.
124. M. Szlosek-Pinaud, P. Diaz, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8657–8659.
125. G. Zhu, Z. Zhang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4041–4044.
126. W. Oppolzer, C. Robyr, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 415–424.
127. M. Yoshida, H. Nemeto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8583–8586.
128. C. Jousse-Karinthi, C. Riche, A. Chiaroni, D. Desmaële, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3631–3640.
129. B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 791–792.
130. T. Sugihara, C. Copéret, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923–7924.
131. B. M. Trost, A. J. Frontier, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11727–11728.
132. C. W. Holzapfel, L. Marais, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8585–8586.
133. G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101–4111.
134. Y. Inoue, Y. Itoh, I. F. Yen, S. Imaizumi, *J. Mol. Cat.* **1990**, *60*, L1–L3.
135. M. Cavicchioli, E. Sixdenier, A. Derrey, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1763–1766.
136. M. Bottex, M. Cavicchioli, B. Hartmann, N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 175–179.
137. G. Liu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 467–470.
138. S. Azoulay, N. Monteiro, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9311–9314.
139. S. Garçon, S. Vassiliou, M. Cavicchioli, B. Hartmann, N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4069–4073.

140. A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, L. M. Parisi, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4661–4671.
141. L.-M. Wei, C.-F. Lin, M.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1215–1218.
142. H. Nakamura, M. Ohtaka, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7631–7633.
143. S. Cacchi, G. Fabrizi, P. Pace, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1001–1011.
144. E. Bossharth, P. Desbordes, N. Monteiro, G. Balme, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2441–2444.
145. X. Xie, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8415–8418.
146. C. Gómez-Reino, C. Vitale, M. Maestro, A. Mourino, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5885–5887.
147. P. H. Lee, Y. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1139–1146.
148. K. Okuro, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1566–1567.
149. R. Grigg, A. Liu, D. Shaw, S. Suganthan, D. E. Woodall, G. Yoganathan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7125–7128.
150. (a) K. Grohe, *Chemistry in Britain* **1992**, 34–36; (b) M. P. Wentland, J. B. Cornett, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1985**, *20*, 145– 154.
151. F. E. Ward, D. L. Garling, R. T. Buckler, D. M. Lawer, D. P. Cummings, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1073–1077.
152. Y. Hayakawa, H. Yamamoto, N. Tsuge, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6363– 6364.
153. R. Grigg, A. Liu, D. Shaw, S. Suganthan, M. L. Washington, D. E. Woodall, G. Yoganathan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7129–7133.
154. R. D. Dghaym, R. Dhawan, B. A. Arndtsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3228–3230.
155. D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765–4766.
156. (a) T. T. Dabrah, H. J. Harwood, L. H. Huang, N. D. Jankovich, T. Kaneko, J.-C. Li, S. Lindsey, P. M. Moshier, T. A. Subashi, M. Therrien, P. C. Watts, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 1–7; (b) T. T. Dabrah, T. Kaneko, W. Jr. Massefski, E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1594–1598.
157. D. L. J. Clive, S. Sun, X. He, J. Zhang, V. Gagliardini, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4605–4609.
158. M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1693–1700.
159. (a) M. Beller, M. Eckert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1010–1027; (b) M. Beller, M. Eckert, E.W. Holla, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5658–5661.
160. G. Cuny, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4774–4777.
161. G. Cuny, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475–14484.
162. S. D. Edmondson, A. Mastracchio, E. R. Parmee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1109–1112.
163. Y.-S. Lin, H. Alper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 779–781.
164. R. Mutter, I. B. Campbell, E. M. Martin de la Nava, A. T. Merritt, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3284–3290.
165. J.-H. Kim, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3107–3110.
166. D. P. Curran, W. Du, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3215–3218.
167. J. G. Liehr, B. C. Giovanella, C. F. Verschraegen, Eds., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2000**, 922.
168. A. Pirillo, L. Verotta, P. Gariboldi, E. Torregiani, E. Bombardelli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 583.
169. D. Bom, D. P. Curran, S. Kruszewski, S. G. Zimmer, J. Thompson Strode, G. Kohlhagen, W. Du, A. J. Chavan, K. A. Fraley, A. L. Bingcang, L. J. Latus, Y. Pommier, T. G. Burke, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3970–3980.
170. H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67–83.
171. (a) R. M. Trend, Y. R. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895; (b) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–2908.
172. L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259.
173. T. Netscher, *Chimia* **1996**, *50*, 563–567.

174. T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
175. L. F. Tietze, K. Sommer, *German Patent* DE 102004011265A1, **2004**.
176. Y. Liao, M. Reitman, Y. Zhang, R. Fathi, Z. Yang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2607–2609.
177. H. Nemeto, M. Yoshida, K. Fukumoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 907– 910.
178. M. Toyota, M. Rudyanto, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3374–3386.
179. J. H. Koh, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3459–3461.
180. C. W. Holzapfel, L. Marais, *J. Chem. Res.* **1999**, 190–191.
181. G. L. J. Bar, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308–7309.
182. G. Liu, X. Lu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3879– 3882.
183. B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719–1729.
184. J.-H. Sohn, N. Waizumi, H. M. Zhong, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7290–7291.
185. (a) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223–269; (b) A. Padwa, . S. Straub, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 227– 239; (c) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds* **1998**, Chapter 7; (d) J. S. Clark; *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry* **2002**; (e) G. Mehta, S. Muthusamy, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9477–9504.
186. A. Padwa, A. T. Price, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556–565.
187. A. Padwa, L. Precedo, M. A. Semones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4079–4088.
188. A. Padwa, Z. J. Zhang, L. Zhi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5223–5232.
189. A. Padwa, C. S. Straub, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2093–2095.
190. S. Muthusamy, S. A. Babu, C. Gunanathan, E. Suresh, P. Dastidar, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 801–811.
191. S. Muthusamy, S. A. Babu, C. Gunanathan, B. Ganguly, E. Suresh, P. Dastidar, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8019–8033.
192. T. Graening, W. Friedrichsen, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1524–1526.
193. (a) B. Chen, R. Y. Y. Ko, M. S. M. Yuen, K.-F. Cheng, P. Chiu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4195–4205; (b) P. Chiu, B. Chen, K. F. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1721–1724.
194. (a) B. N. Zhou, B. P. Ying, G. Q. Song, Z. X. Chen, J. Han, Y. F. Yan, *Planta Med.* **1983**, *47*, 35–38; (b) M. O. Hamburger, H. L. Shieh, B. N. Zhou, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell, *Magn. Res. Chem.* **1989**, *27*, 1025–1030; (c) E. Li, A. M. Clark, C. D. Hufford, *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 57–67; (d) D. J. Pan, Z. L. Li, C. Q. Hu, K. Chen, J. J. Chang, K. H. Lee, *Planta Med.* **1990**, *56*, 383–385.
195. D. M. Hodgson, A. H. Labande, F. Y. T. M. Pierard, M. Á. Expósito Castro, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6153–6159.
196. C.-Y. Zhou, P. W. H. Chan, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *Synthesis* **2003**, *9*, 1403–1412.
197. G.-Y. Li, J. Chen, W.-Y. Yu, W. Hong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2153–2156.
198. D. Muroni, A. Saba, N. Culeddu, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 2609–2614.
199. G. Maas, A. Müller, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 219–221.
200. J. A. May, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12426–12427.
201. (a) H. M. L. Davies, J. J. Matasi, L. M. Hodges, N. J. S. Huby, C. Thornley, N. Kong, J. H. Houser, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095–1105; (b) H. M. L. Davies, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 463–488.
202. H. M. L. Davies, D. G. Stafford, B. D. Doan, J. H. Houser, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326–3331.
203. H. M. L. Davies, B. D. Doan, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8501–8508.
204. (a) B. Breit, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 264–275; (b) O. Roelen, German Patent DE 849, 548, 1938/1952; U. S. Patent 2,317,066, **1943**; *Chem. Abstr.* **1944**, *38*, 550.

205. C. Hollmann, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1685–1692.
206. M. D. Keränen, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1688–1690.
207. B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 969–971.
208. B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1910–1913.
209. (a) H. Chen, R. Tan, Z. L. Liu, Y. Zhang, L. Yang, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 668–670; (b) H. Kizu, N. Sugita, T. Tomimori, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 988–1000.
210. R. E. Minto, C A. Townsend, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2537–2555.
211. R. Roggenbuck, A. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 289–291.
212. P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213–3216.
213. R. W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 369–373.
214. (a) G. D. Cuny, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066–2068; (b) L. A. van der Veen, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 336–338.
215. R. Settambolo, G. Guazzelli, A. Mandoli, R. Lazzaroni, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1821–1823.
216. Y. Fukuta, I. Matsuda, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4703–4706.
217. (a) S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2915–2917; (b) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7890–7891; (c) M. J. Zacuto, S. J. O'Malley, J. L. Leighton, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8889–8900.
218. S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2012–2040.
219. Обзор см.: G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599–7662.
220. D. R. Schmidt, P. K. Park, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3535–3537.
221. P. A. Evans, J. E. Robinson, E. W. Baum, A. N. Fazal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8782–8783.
222. P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609–4610.
223. T. Muraoka, H. Asaji, Y. Yamamoto, I. Matsuda, K. Itoh, *Chem. Commun.* **2000**, 199–200.
224. A. L. Balch, M. M. Olmstead, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2123–2165.
225. (a) S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923; (b) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29; (c) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043; (d) R. Roy, S. K. Das, *Chem. Commun.* **2000**, 519–529; (e) M. L. Randall, M. L. Snapper, *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1998**, *133*, 29–40; (f) S. E. Gibson, S. P. Keen, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 155–181; (g) M. Mori, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 133–154.
226. W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634–6640.
227. J. P. A. Harrity, D. S. La, D. R. Cefalo, M. S. Visser, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2343–2351.
228. M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036–2055.
229. E. R. Freitas, C. R. Gum, *Chem. Eng. Prog.* **1979**, *75*, 73–76.
230. Phillips Petroleum Company, *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232.
231. R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8179–8188.
232. H. Ovaa, C. Stapper, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, S. Blechert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7503–7518.
233. N. Buschmann, A. Rückert, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4325–4329.
234. M. Zaja, S. Blechert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9629–9634.
235. J.-A. Funel, J. Prunet, *Synlett* **2005**, *2*, 235–238.
236. (a) M.-A. Virolleaud, O. Piva, *Synlett* **2004**, 2087–2090; (b) M.-A. Virolleaud, C. Bressy, O. Piva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8081–8084.
237. A. Wrobleski, K. Sahasrabudhe, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5475–5481.
238. T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *Chem. Commun.* **2001**, 2648–2649.
239. K. C. Nicolaou, J. A. Vega, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4441–4445.

240. (a) M. J. Bassindale, A. S. Edwards, P. Hamley, H. Adams, J. P. A. Harrity, *Chem. Commun.* **2000**, 1035–1036; (b) M. J. Bassindale, P. Hamley, A. Leitner, J. P. A. Harrity, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3247–3250.
241. (a) G. Mehta, J. Nandakumar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7667–7670; (b) G. Mehta, J. Nandakumar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 699–702.
242. A. Rückert, D. Eisele, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5245–5247.
243. A. G. M. Barrett, S. P. D. Baugh, D. C. Braddock, K. Flack, V. C. Gibson, M. R. Giles, E. L. Marshall, P. A. Procopiou, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893–7907.
244. O. Arjona, A. G. Csákÿ, V. León, R. Medel, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 565–567.
245. O. Arjona, A. G. Csákÿ, R. Medel, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1380– 1383.
246. F. Royer, C. Vilain, L. Elkaïm, L. Grimaud, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2007–2009.
247. J. A. Smulik, S. T. Diver, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 171–174.
248. J. Efskind, C. Römming, K. Undheim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 2697– 2703.
249. K. P. Kaliappan, R. S. Nandurdikar, *Chem. Comm.* **2004**, 2506–2507.
250. E. M. Codesido, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.* **2001**, 1483–1486.
251. W. H. Okamura, M. M. Midland, M. W. Hammond, N. A. Rahman, M. C. Dormanen, I. Nemere, A. W. Norman, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1995**, *53*, 603– 613.
252. F.-D. Boyer, I. Hanna, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7469–7472.
253. (a) S. F. Brady, M. P. Singh, J. E. Janso, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2116–2117; (b) S. F. Brady, S. M. Bondy, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9900–9901.
254. M.-P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P. M. Tulkens, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 727–737.
255. D. J. Jenkins, A. M. Riley, B. V. L. Potter, in: Y. Chapleur (Ed.), *Carbohydrate Mimics – Concepts and Methods*, Wiley VCH: Weinheim **1998**, p. 171.
256. M. T. Crimmins, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272.
257. C. Storm Poulsen, R. Madsen, *J. Org. Chem* **2002**, *67*, 4441–4449.
258. F.-D. Boyer, I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3095–3098.
259. R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255–7258.
260. C. Le Drian, I. Fenger, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287–4290.
261. (a) I. Horvath, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641–650; (b) P. Bhattacharyya, D. Gudmunsen, E. G. Hope, R. D. Kemmitt, D. R. Paige, A. M. Stuart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3609–3612.
262. M. Rosillo, L. Casarrubios, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1450–1451.
263. D. Banti, M. North, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1561–1564.
264. S. C. Schürer, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1999**, 1203–1204.
265. D. Bentz, S. Laschat, *Synthesis* **2000**, 1766–1773.
266. H.-Y. Lee, H. Y. Kim, H. Tae, B. G. Kim, J. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3439–3442.
267. M. Murakami, M. Ubukata, Y. Ito, *Chem. Lett.* **2002**, 294–295.
268. J. Cossy, F. Bargiggia, S. BouzBouz, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459–462.
269. B. M. Trost, J. A. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5476–5477.
270. D. Berger, W. Imhof, *Chem. Commun.* **1999**, 1457–1458.
271. M. Murakami, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3947–3949.
272. (a) I. U. Khand, P. L. Pauson, *Heterocycles* **1978**, *11*, 59–67; (b) T. Sugihara, M. Yamaguchi, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1589–1595; (c) K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263–3283; (d) Y. K. Chung, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297–341; (e) N. E. Schore, *Org. React.* **1991**, *40*, 1–90; (f) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081–1119.
273. (a) S. H. Lecker, N. H. Nguyen, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 856–858; (b) J. Germanas, C. Aubert, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*,

4006–4008; (c) E. P. Johnson, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** *113,* 381–382; (d) K. P. C. Vollhardt, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1987,** *9,* 59; (e) K. P. C. Vollhardt, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57,* 1819–1826; (f) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984,** *23,* 539–556.

274. (a) P. Cruciani, C. Aubert, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1995**, *60,* 2664–2665; (b) C. Aubert, O. Buisine, M. Petit, F. Slowinski, M. Malacria, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71,* 1463–1470.

275. P. Cruciani, R. Stammler, C. Aubert, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 2699–2708.

276. G. B. Hoven, J. Efskind, C. Rømming, K. Undheim, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 2459–2463.

277. T. Beulshausen, U. Groth, M. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1207–1209.

278. M. Thommen, R. Keese, *Synlett* **1997**, 231–240.

279. S. G. van Ornum, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 3657–3658.

280. (a) S. H. Hong, J. W. Kim, D. S. Choi, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Chem. Commun.* **1999,** 2099–2100; (b) S. U. Son, S.-J. Paik, S. I. Lee, Y. K. Chung, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000,** 141–143; (c) S. U. Son, D. S. Choi, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2097–2100.

281. (a) S. U. Son, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, *65,* 6142–6144; (b) S. U. Son, Y. A. Yoon, D. S. Choi, J. K. Park, B. M. Kim, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1065–1067; (c) D. H. Kim, S. U. Son, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Chem. Commun.* **2002**, 56–57.

282. S. I. Lee, S. U. Son, M. R. Choi, Y. K. Chung, S.-G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4705–4709.

283. N. Jeong, B. Ki Sung, J. S. Kim, S. B. Park, S. D. Seo, J. Y. Shin, K. Y. In, Y. K. Choi, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74,* 85–91.

284. A. Odedra, C.-J. Wu, R. J. Madhushaw, S.-L. Wang, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125,* 9610–9611.

285. (a) M. Rodríguez Rivero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881– 2889; (b) M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero; *J. Org. Chem.* **2003**, *68,* 2975– 2978; c) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102,* 813–834.

286. J. Balsells, A. Moyano, A. Riera, M. A. Pericás, *Org. Lett.* **1999**, *1,* 1981–1984.

287. S. Ikeda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 511–519.

288. D.-M. Cui, H. Yamamoto, S. Ikeda, K. Hatano, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1998**, *63,* 2782–2784.

289. S. Ikeda, D.-M. Cui, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121,* 4712–4713.

290. S. Ikeda, H. Miyashita, M. Taniguchi, H. Kondo, M. Okano, Y. Sato, K. Odashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124,* 12060–12061.

291. S. Ikeda, R. Sanuki, H. Miyachi, H. Miyashita, M. Taniguchi, K. Odashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126,* 10331–10338.

292. G. M. Mahandrau, A. R. L. Skauge, S. K. Chowdhury, K. K. D. Amarasinghe, M. J. Heeg, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125,* 13481–13485.

293. (a) G.-Q. Lin, R. Hong, *J. Org. Chem.* **2001**, *62,* 2877–2880; (b) R. Hong, R. Hoen, J. Zhang, G.-Q. Lin, *Synlett* **2001**, 1527–1530; (c) J.-G. Lei, R. Hong, S.-G. Yuan, G.-Q. Lin, *Synlett* **2002**, 927–930.

294. (a) G. Q. Zheng, P. M. Kenny, J. Zhang, L. K. Lam, *Nutr. Cancer* **1993**, *19,* 77–86; (b) S. Kobayashi, Y. Mimura, K. Notoya, I. Kimura, M. Kimura, *Jpn. J. Pharmacol.* **1992**, *60,* 397–401.

295. S. Yu, S. You, H. Chen, *Yaoxue Xuebao* **1984**, *19,* 486, *Chem. Abstr.* **1984**, *101,* 22490c.

296. N. V. Purohit, S. N. Mukherjee, *J. Inst. Chemists (India)* **1997**, *69,* 149.

297. D. D. Wheeler, D. C. Young, *Chem. Abstr* **1961**, *55,* 2577.

298. T. Sambaiah, D.-J. Huang, C.-H. Cheng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000,** *1,* 195– 203.

299. J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1691–1701.

300. K. Tissot-Croset, D. Polet, S. Gille, C. Hawner, A. Alexakis, *Synthesis* **2004**, *15*, 2586–2590.

301. Z. Xi, Z. Li, C. Umeda, H. Guan, P. Li, M. Kotora, T. Takahashi, *Tetrahedron* **2002**, *58,* 1107–1117.

302. G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1045–1075.

303. K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1277–1280.

304. G. Altenhoff, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1661–1664.

305. S. Cacchi, G. Fabrizi, L. M. Parisi, R. Bernini, *Synlett* **2004**, *2*, 287–290.

306. G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978–4979.

307. J. Barluenga, F. Aznar, S. Barluenga, M. Fernández, A. Martín, S. García-Granda, A. Piñera-Nicolás, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280–2298.

308. (a) H.-P. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, P. Saarenketo, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 700–710; (b) H.-P. Wu, R. Aumann, R. Fröhlich, B. Wibbeling, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1183–1192.

309. N. Iwasawa, M. Shido, H. Kusama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5814–5815.

310. D. S. La, J. G. Ford, E. S. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11603–11604.

311. G. K. Tranmer, W. Tam, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4101–4104.

312. V. Khedkar, A. Tillack, M. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3123– 3126.

313. K. Rück-Braun, T. Martin, M. Mikulás, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1028–1037.

314. E. A. Anderson, J. E. P. Davidson, J. R. Harrison, P.T. O'Sullivan, J. W. Burton, I. Collins, A. B. Holmes, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1943–1971.

315. J. H. Rigby, C. R. Heap, N. C. Warshakoon, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2305– 2311.

316. J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Andina, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10978–10979.

317. (a) V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655; (b) A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863–11869.

318. M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858–10859.

319. G. Dyker, D. Hildebrandt, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6093–6096.

320. L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443.

321. J. C. Anderson, B. P. McDermott, E. J. Griffin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8747–8767.

322. R. Uma, N. Gouault, C. Crévisy, R. Grée, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6187–6190.

323. D. Cuperly, C. Crévisy, R. Grée, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6392–6399.

324. P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761–768.

325. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757–1771.

326. G. A. Molander, S. K. Pack, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10581–10591.

7 Домино-реакции, инициированные окислением или восстановлением

В последние годы увеличилось число публикаций, посвященных домино-реакциям, инициированным процессами окисления или восстановления. Это сильно контрастирует с периодом до 1993 г., когда вышел наш первый общий обзор по обсуждаемой тематике [1], и применение этого типа превращений было тогда действительно редко. Преимущества использования процессов окисления или восстановления в домино-последовательности несомненны, поскольку они дают легкий подход к реакционноспособным соединениям – нуклеофилам (например, спиртам и аминам) или электрофилам (например, альдегидам или кетонам) с их способностью принимать участие в дальнейших реакциях. По этой причине, кроме комбинаций с процессами, индуцированными фотохимически, катализируемыми переходными металлами и ферментами, все другие возможные совокупности были включены в концепцию домино-синтеза.

7.1. Комбинации окисления или восстановления с катионной реакцией

Эта глава начинается с комбинаций процессов окисления/восстановления с последующими катионными превращениями, хотя до настоящего времени только два примера такого типа известны в литературе.

Первый пример включает домино-процесс ассиметрическое эпоксидирование/расширение кольца арилзамещенных циклопропилиденов (например, **7-1**) с образованием хиральных циклобутанонов **7-3** через промежуточное образование соединений **7-2**, который был впервые описан Фукумото и сотр (схема 7.1) [2].

Эта процедура использовалась для асимметрического синтеза стероида (+)-эквиленина **7-7** [3]. Циклопропилиденовые производные **7-4** могут быть превращены в циклобутаноны **7-5** с хорошими выходами асимметрическим эпоксидированием с использованием хирального комплекса Mn^{III} с лигандом саленового типа **7-6** (схема 7.2) [4]. Любопытно, что соединение **7-4b**, не содержащее метокси-

7-1 → [7-2] → 7-3

Схема 7.1. Домино-реакция асимметрическое эпоксидирование/расширение цикла

5 мол.% **7-6**, NaClO
4-фенил-пиридин-N-оксид
CH_2Cl_2, 0 °C, 0.5 ч

7-4a: R = OMe
7-4b: R = H

7-5a: R = OMe, 55% (*ee* 78%)
7-5b: R = H, 67% (*ee* 93%)

несколько стадий

7-6

(+)-эквиленин **7-7**

Схема 7.2. Реакция асимметрического эпоксидирования/расширения цикла с использованием комплекса **7-6**

$PhI(O_2CCF_3)_2$
ацетон/H_2O (9:1)
к.т., 20 мин

(±)-**7-8**

(±)-**7-9**

(±)-**7-10** (27%) + (±)-**7-11** (43%) + (±)-акулеатин **7-12** (19%)

Схема 7.3. Биомиметическая окислительная домино-циклизация

группы, приводит к продукту **7-5b**, с очень высокой энантиомерной чистотой (93%), в то время как **7-4a** дает **7-5a** с *ee* лишь 78%.

Второй пример, о котором сообщалось Болдуином, Балгером и сотр., включает окисление фенола, инициирующее катионные циклизации, в итоге получается природное соединение (±)-акулеатин D (**7-12**) [5]. Так, при обработке дигидроксикетона **7-8** с помощью $PhI(O_2CCF_3)_2$ происходит формальное двухэлектронное окисление фенольной группы, последующая двойная катионная циклизация приводящая к желаемому (±)-акулеатину D [(±)-**7-12**] с выходом 19% и к изомеру (±)-**7-11** с выходом 43%, а также к побочному продукту (±)-**7-10** через промежуточное образование катиона **7-9** (схема 7.3).

7.2. Комбинации окисления или восстановления с анионной реакцией

Как уже обсуждалось ранее в главе 2, реакции, сопровождающиеся образованием аниона, представляют собой в большинстве случаев превращения, в которых нуклеофил действует как атакующая частица по отношению к электрофилу. Так как процессы окисления и восстановления широко используются для создания нуклеофильных и электрофильных групп, они могут быть объединены с анионным процессом.

Тейлор и сотр. описали домино-процесс окисление спиртов *in situ*/реакция Виттига (или Хорнера–Уодсворта–Эммонса), который является единственным примером этого типа домино-реакций [6]. Главное достоинство этого подхода заключается в том, что нет необходимости выделять промежуточно образующиеся альдегиды, которые часто являются легколетучими, ядовитыми и высокореакционноспособными. Как показано на схемах 7.4 и 7.5, существует возможность превращать с хорошими выходами бензильные, аллильные и пропаргильные спирты в присутствии нестабильных фосфониевых солей и стабильных фосфонатов непосредственно в желаемые алкены применением MnO_2 в качестве окислителя, гуанидина в качестве основания и, в некоторых случаях, изопропоксида титана как промотора.

Однако стереоселективность реакции не всегда высока. В синтезе соединений, содержащих связь C=N, таких как азотистые гетероциклы, особое внимание привлекает методология аза-реакции Виттига [7]. Таким образом, простой доступ к оптически активному (–)-вазицинону (**7-15**) – пирроло[2,1-*b*]хиназолиновому алкалоиду, который используется в традиционной восточной медицине [8], – был достигнут с использованием домино-процесса восстановление по Штаудингеру/внутримолекулярная реакция Виттига, как было показано группой Эгути в 1996 г. (схема 7.6) [9]. Присоединение три-*н*-бутилфосфина к *о*-азидобензоилимиду **7-13** приводит к восстановлению азидогруппы и образованию фосфинимида. Последний вступает в аза-реакцию Виттига с карбонильной группой имида, давая трициклическую

Опыт	Спирт	Условия реакции[a]	Продукт	Z:E	Выход, %
1	O_2N, OH	Ph_3PCH_3Br 4 ч	O_2N	–	91
2	O_2N, OH	Ph_3PCH_2PhCl 12 ч	O_2N, Ph	4:5	92
3	O_2N, OH	Ph_3PCH_2PrBr $Ti(iPrO)_4$, 24 ч	O_2N, Pr	4:1	64
4	Br, OH	Ph_3PCH_3Br $Ti(iPrO)_4$, 48 ч	Br	–	88
5	Br, OH	Ph_3PCH_2PrBr $Ti(iPrO)_4$, 72 ч	Br, Pr	5:1	64
6	$H_{13}C_6$, OH	Ph_3PCH_2PhCl $Ti(iPrO)_4$, 24 ч	$H_{13}C_6$, Ph	1:2	62

[a] 10 экв. MnO_2 в кипящем ТГФ,
1.1 экв. фосфониевой соли, 2.2 экв. гуанидина и в некоторых случаях 1.0 экв. изопропоксида титана

Схема 7.4. Последовательность окисление/реакция Виттига, приводящая к алкениларенам (или -ацетиленам)

систему **7-14** с выходом 76%. Наконец, отщепление силильного эфира в **7-14** с использованием TBAF приводит к (–)-вазицинону (**7-15**) с прекрасным выходом 82% и *ee* 97% .

Недавно эта процедура была использована Уильямсом и сотр. в подходе к синтезу природного продукта (–)-стемонина (**7-18**) [10] – алкалоида, который обладает разносторонней биологической активностью [11]. Превращение формилазида **7-16** в реакции Штаудингера с этилдифенилфосфином сначала генерирует фосфинимид, который в дальнейшем используется в аза-реакции Виттига (схема 7.7). Образующийся семичленный имин после смены растворителя с бензола на смесь THF и метанола был обработан $NaBH_4$, что дало желаемый амин **7-17** с 70% выходом.

Последовательность реакция Штаудингера/аза-реакция Виттига была недавно использована Меллетом и Фернандесом для синтеза аналогов калистегина B_2, B_3 и B_4, что подчеркивает растущую роль этого подхода [12].

α-Аминокислоты представляют собой ценный природный источник хиральных субстратов [13]. Однако применение аминодикарбоновых кислот, таких как аспарагиновая или глутаминовая кислоты, часто осложняется тем, что реакция идет по двум различным карбоксильным группам. Кнаус и сотр. разработали метод для дифференцирования кислотных функциональных групп, применяя последовательность one-pot-восстановление с участием DIBAL-H/реакция Виттига–Хорнера

Опыт	Спирт	Условия реакции[a]	Продукт Выход, %
1	O_2N–C6H4–CH2OH	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, THF, Δ A: 12 ч B: 12 ч	CO_2Et, O_2N A: 75% B: 81%
2	O_2N–C6H4–CH2OH	$(MeO)_2P(O)CHNHZCO_2Me$, THF A: 48 ч, Δ B: 6 ч, к.т.	CO_2Et, NHZ, O_2N A: 43%, > 95% (*Z*) B: 49%, > 95% (*Z*)
3	MeO–C6H4–CH2OH	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, THF, Δ A: 48 ч B: 72 ч	CO_2Et, MeO A: 43% B: 70%
4	C6H5–CH2OH	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, THF, Δ A: 48 ч B: 48 ч	CO_2Et A: 69% B: 53%
5	C6H5–CH2OH	$(PhO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, THF, Δ A: 48 ч B: 48 ч	CO_2Et 62%, (*Z*):(*E*) = 2:1
6	CH3–C≡C–CH2OH	$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, THF, Δ A: 24 ч B: 48 ч	CO_2Et 72%

[a] 10 экв. MnO_2 в кипящем ТГФ, 1.2 экв. фосфониевой соли и
A) 2.2 экв. гуанидина
B) 2.0 экв. LiOH/MS 4 Å.

Схема 7.5. Последовательность окисление/реакция Виттига, приводящая к эфирам замещенных акриловых кислот

по α-эфирной группе [14]. Когда N-алкоксикарбонил-замещенный L-диэтиласпартат **7-19a** или L-диэтилглутамат **7-19b** обрабатывали DIBAL-H при низкой температуре и в присутствии триэтилфосфоноацетата лития (**7-20**), γ-амино-α,β-незамещенный дикарбоксилат **7-21** был получен с хорошими выходами, высокой региоселективностью и без потери оптической чистоты (схема 7.8). В некоторых случаях также образовывался побочный продукт **7-22**.

В аналогичном подходе Роке и сотр. [15] превратили производное аспарагиновой кислоты **7-23**, которое содержало защищенный тиол в β-положении, в незамещенные соединения **7-27** и **7-28** соответственно (схема 7.9).

7-13

$PnBu_3$, толуол
к.т. 1ч → кипяч. 2ч
76%

7-14

82%
TBAF, THF
0 °C → к.т., 18 ч

(–)-вазицинон (7-15) (*ee* 97%)

Схема 7.6. Синтез (–)-вазицинона (**7-15**) домино-процессом восстановление по Штаудингеру/аза-реакция Виттига

7-16

a)
70%

7-17

несколько стадий

(–)-стемонин (7-18)

a) $EtPPh_2$, бензол, к. т., 18 ч, затем смесь упаривают в вакууме и добавляют ТГФ, MeOH и $NaBH_4$.

Схема 7.7. Синтез (–)-стемонина (**7-18**)

Необходимо отметить, что при использовании фосфонатов **7-25** и трифенилфосфинового производного **7-26** образуются только *E*-изомеры и потеря оптической чистоты не наблюдается. Напротив, полная рацемизация по обоим стереогенным центрам наблюдается при проведении реакции Виттига–Хорнера с соответствующим свободным аминоальдегидом. При использовании соединения **7-23** в качестве субстрата результат может быть объяснен благоприятными условиями для образования пятичленного хелата **7-24** как интермедиата, в котором атом алюминия координирует амидную и сложноэфирную группы, что приводит к наблюдаемому преобладанию последующего восстановления.

Опыт	7-19	7-20	Соотношение 7-21/7-22	Выход 7-21, %
1	n = 0, R = Me	R' = Et	100:0	62
2	n = 1, R = Me	R' = Et	>40:1	74
3	n = 0, R = Me	R' = Me	>20:1	58
4	n = 1, R = *t*Bu	R' = Et	>13:1	66

Схема 7.8. Синтез диалкиловых эфиров N-алкоксикарбонил-α,β-ненасыщенных дикарбоновых кислот

Опыт	Реагент 7-25 или 7-26	R^1	Продукт 7-27 или 7-28 Выход, %
1	$(Et_2O)_2P(O)CH_2SO_3CH_2tBu$	SO_3CH_2tBu	68
2	$(Et_2O)_2P(O)CH_2CO_2Bn$	CO_2Bn	58
3	$(Et_2O)_2P(O)CH_2CONHtBu$	CONH*t*Bu	17
4	$(Et_2O)_2P(O)CH_2CON(CH_3)$-OMe	$CON(CH_3)$-OCH_3	72
5	$Ph_3P^{\oplus}CH_2Ph, Br^{\ominus}$	Ph	60

Схема 7.9. Домино-реакция восстановление/олефинирование по Виттигу–Хорнеру с участием аспартатов

1) i-Bu_5Al_2H, THF, –78 °C
2) MgBr, –78 °C → к.т.
60%
H_2O
7-29
7-30
(S):(R) = 3:2
7-31
(S):(R) = 3:2

Схема 7.10. Синтез β-аминоаллильных спиртов

Другой домино-процесс, разработанный Полтом и сотр. [16], связан с последовательным преобразованием полученного *in situ* альдегида, которое приводит к β-аминозамещенным аллильным спиртам **7-31** из β-аминокислот. Когда производное эфира β-аминокислоты **7-29** последовательно обрабатывается i-Bu_5Al_2H и винилмагнийбромидом, с выходом 60% образуется смесь производных аллильных спиртов **7-30** в соотношении 3:2, которые могут быть гидролизованы до аминоспиртов **7-31** (схема 7.10).

Простой синтез циклических пяти, шести- и семичленных оксонитрилов **7-35** комбинацией озонолиза и альдольной реакции был описан группой Флеминга [17]. В качестве исходных соединений в этой реакции используются ненасыщенные оксонитрилы **7-33**, которые достаточно легко могут быть получены реакцией непредельных эфиров **7-32** с $LiCH_2CN$ (схема 7.11). Соединение **7-34**, возможно, является интермедиатом.

Подобный подход, в котором спирты были окислены действием IBX или DMP с образованием альдегидов, а последние далее вступали в альдольную конденсацию с малонатным фрагментом этой же молекулы, описали Малакриа с сотр. [18].

Удобная процедура лактонизации алкенолов была недавно предложена Борханом и сотр. [19]. Эта методика была успешно применена в синтезе (+)-таниколида (**7-37**) – природного продукта морского происхождения, который обладает противогрибковой активностью. Так, когда алкенол **7-36** обрабатывают раствором оксона и каталитическим количеством OsO_4, гладко протекает домино-процесс окислительное расщепление/лактонизация, который приводит после дебензилирования к желаемым продуктам с хорошим выходом (схема 7.12).

Группа Банса разработала домино-процесс для синтеза бензаннелированных азотистых гетероциклов, используя комбинацию восстановления и присоединения по Михаэлю [20]. Превращение включает предварительное восстановление нитроаренов Fe в уксусной кислоте до анилинов, которые подвергаются последующему присоединению по Михаэлю с образованием азагетероциклов **7-39** через 6-*экзо-триг*-замыкание цикла (схема 7.13). Даже высокочувствительные субстраты, такие как аллиларилoвые эфиры и амины, могут быть превращены в желаемые продукты с хорошими выходами.

$LiCH_2CN$ (избыток); O_3, Me_2S

7-32 7-33 7-34 7-35

Опыт	Кетонитрил	Выход, %	Оксонитрил	Выход, %
1		81		83[а]
2		73		91[а]
3		71		91[б]
4	OH	70	OH	53
5	OTMS	58	OTMS	57

[а] Промежуточно образующийся альдегид циклизуется в процессе хроматографирования на силикагеле.
[б] Промежуточно образующийся кетон циклизуется последовательной обработкой CaH_2 и водным NH_4Cl.

Схема 7.11. Домино-реакция озонолиз/альдольная циклизация с участием ненасыщенных кетонитрилов

OH OBn 7-36 a) O O OH (+)-таниколид **7-37**

а) 1) $n$$Bu_4NHSO_5/OsO_4$ (кат.) THF (73%)
2) $Pd(OH)_2/H_2$, EtOAc, к.т. (87%).

Схема 7.12. Последовательность окислительное раскрытие цикла/лактонизация в синтезе (+)-таниколида **7-37**

Fe, HOAc, 115 °C, 30 мин

7-38 → 7-39

Опыт	Субстрат 7-38	X	R	Продукт 7-39	Выход, %
1	**a**	CH_2	H	**a**	98
2	**b**	CH_2	Me	**b**	89
3	**c** *E*	O	H	**c**	94
4	**d** *Z*	O	H	**c**	98
5	**e** *E*	O	Me	**d**	88
6	**f**	NH	H	**e**	89
7	**g**	NH	Me	**f**	86

Схема 7.13. Синтез бензаннелированных азагетероциклов

Домино-процессы восстановление/анионные реакции также используются для синтеза природных продуктов. Такой подход был использован группой Николау [21] в синтезе диазонамида A (**7-43**) – вещества морского происхождения с высоконапряженной необычной структурой, обладающего цитотоксичностью против некоторых видов опухолевых клеток. На одной из последних стадий N,O-ацетальная группа в **7-43** была образована восстановлением пятичленного лактама в **7-40** с помощью DIBAL-H с образованием имина **7-41**, последующая циклизация с соседней фенольной гидроксильной группой приводит к структуре **7-42** с выходом 55% (схема 7.14). Полный синтез диазонамида A (**7-43**) был затем реализован с выходом 82% восстановительным снятием защитной Cbz-группы и введением остающейся боковой цепи при действии **7-44**.

7.2.1. Комбинации окисления или восстановления с двумя анионными реакциями

Домино-процессы, сочетающие окислительные/восстановительные и анионные реакции и состоящие более чем из двух стадий, также известны в литературе. Например, для синтеза аналогов CC-1065 – мощного противоопухолевого антибиотика [22], – группа Боджера [23] успешно разработала новую домино-последовательность, состоящую из первоначального окисления и последующих нескольких анионных превращений. Так, окислительное сочетание 2-(бензилокси)этиламина **7-47** с 5-гидроксииндолом **7-45** приводит с выходом 48% к пирроло[3,2-*e*]бензоксазолу **7-53** (схема 7.15).

Схема 7.14. Домино-реакция восстановление/нуклеофильная циклизация в синтезе диазонамида А (7-43)

Последний можно рассматривать как основу фрагмента, ответственного за связывание с ДНК. Можно предположить, что в превращении соединения **7-45** в **7-53** сначала индол **7-45** окисляется в *п*-хинонмоноимин **7-46**, который затем подвергается региоселективному присоединению по С-4 первичного амина **7-47** с образованием дизамещенного индола **7-48**. Затем следуют еще несколько стадий, приводящих через интермедиат **7-49** к соединению **7-52**.

2-Изоксазолины – ценные субстраты в органическом синтезе, поскольку они могут быть превращены в такие синтетические блоки, как γ-аминоспирты, β-гидроксикетоны и β-гидроксинитрилы. 4-Гидрокси-2-изоксалины также являются подходящими интермедиатами для синтеза аминосахаров и других биологически важных молекул [24]. Для синтеза 2-изоксазолинов была предложена реакция нитроацетатов с α-броменонами или α-бромальдегидами [25]. Недавно Риги и сотр. описали новый домино-процесс, приводящий к 4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-2-оксидам **7-56** с использованием α-эпоксиальдегидов **7-55**, которые были

а) 30 экв. MnO_2, 2 экв. (бензилокси)этиламина (7-45), диметиловый эфир этилен гликоля, 0 °C → к.т., 14 ч.

Схема 7.15. Синтез ДНК-связывающих субъединиц

получены *in situ* окислением эпоксиспиртов **7-54** действием (диацетокси)иоданилбензола (DAIB) и каталитического количества TEMPO (схема 7.16) [26]. После получения они были обработаны α-бромэфиром или -амидом, нитритом и диизопропилэтиламином (DIPEA), давая соответствующие α-нитроэфиры или -амиды, которые стимулируют нитро-альдольную реакцию. Затем следует нуклеофильная циклизация с одновременным раскрытием эпоксида, в результате полуаются 4,5-дигидроизоксазол-2-оксиды **7-56** в виде смеси 4,5-*цис*- и 4,5-*транс*-изомеров в соотношении 3:2 с хорошими выходами.

Изоксазолы также могут быть получены постадийным способом из эпоксиальдегидов **7-55** при использовании производных α-нитроуксусной кислоты и DIPEA, хотя выходы в этом случае намного ниже.

Еще одна методика получения производных 4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазол-2-оксидов с выходом 86–100% опубликована той же группой [27]. Она основана на окислительном расщеплении производных D-маннита, приводящем к 2 экв. энантиомерно чистых (2*R*)-2-метансульфонилоксиальдегидов, которые могут взаимодействовать с α-нитроацетатом.

Другой класс важных гетероциклических соединений представлен пиперазинонами типа **7-61**, которые находят широкое применение в медицинской химии вследствие их структурного сходства с пространственно затрудненными пептидами. В последние несколько лет было разработано много примеров реакций между первичными аминами и дважды активированными субстратами для получения пиперазинонов [28]. Бешор и сотр.

DAIB
кат. TEMPO
MeCN, к.т.

7-54 7-55 7-56

a) [OR', NR'2] + NR3 NO2 + DIPEA, 0 °C.

Опыт	Изоксазолы 7-56	Выход домино-реакции, %	Выход двустадийного процесса, %
1	Ph, HO, OH, OEt	84	45
2	Ph, HO, OH	81	48
3	Ph, HO, OH, NiPr2	74	20
4	HO, OH	89	33
5	Ph, HO, OH, CO2Me	80	45

Схема 7.16. Синтез 4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазолов

открыли новую эффективную домино-реакцию, приводящую к этим гетероциклам, которая основана на последовательности восстановительное аминирование/трансамидирование/циклизация и осуществляется конденсацией альдегида **7-57** с аминоэфиром **7-58** в присутствии восстанавливающего агента $Na(AcO)_3BH$ (схема 7.17) [29]. По-видимому, важнейшая и скоростьопределяющая стадия данной реакции – это внутримолекулярный N,N'-ацильный перенос при превращении интермедиата **7-59** в **7-60**. Выходы образующихся пиперазинонов **7-61** достаточно хорошие, за исключением соединений, содержащих арильный заместитель в α-положении (R^1 = Ph, R^2 = H: выход 17%).

Na(AcO)$_3$BH, AcOH, MS 4 Å, MeCN, 0 °C → к.т. → кипяч.

X = Me, Ph, CF_3, OBn
$R^1 = R^2$ = H, алкил, Ph, Bn

7-57, 7-58, 7-59, 7-60, 7-61

(выход 17–99%; *ee* 30–100%)

Схема 7.17. Синтез производных пиперазинона

Следует отметить, что при повышенных температурах и увеличении длительности реакции наблюдается значительная рацемизация. Однако при использовании альдегидов **7-57** с X=CF_3, энантиомерная чистота продуктов достигала 100% при достаточно хороших выходах.

Хорошо разработанный домино-процесс синтеза бензоксазолов **7-64** был описан группой Миллера [30]. Стратегия синтеза включает восстановление *о*-нитрофенола **7-62** при участии пары Cr–Mn в соответствующие амины (схема 7.18). TMSCl необходим в качестве добавки, поскольку, вероятно, в качестве интермедиата образуется гексаметилдисилазан. Когда реакция протекает в присутствии альдегида **7-63**, происходит быстрое превращение в соответствующий имин, который затем атакует фенольная гидроксигруппа, давая аминаль. Реакция дегидрирования, которая инициируется образованным *in situ* Mn^{IV}, приводит к желаемым бензоксазольным производным **7-64** с хорошими выходами. Нужно отметить, что эта реакция протекает с высокими выходами, только если *о*-нитрофенолы **7-62** имеют электроноакцепторные группы в *пара*-положении к нитрогруппе. Хотя этот тип заместителей снижает способность к образованию иминов, считается, что при этом облегчается образование аминалей из иминов.

Множество природных соединений и фармацевтических препаратов содержит тетрагидрохинолиновый фрагмент [31]. Недавно Ли с сотр. описали простой общий метод синтеза этих гетероциклов неизвестной ранее домино-реакцией ароматических нитросоединений **7-65** и 2,3-дигидрофурана с участием водных растворов индия(III) (схема 7.19) [32]. Предположительно, процесс инициируется восстановлением нитрогруппы в **7-65** с образованием анилина **7-66** при обработке индием в водном HCl. Полученный таким образом ион In^{III} катализирует гидратацию 2,3-дигидрофурана **7-67** с образованием полуацеталя **7-68**, который дает имин **7-69** с соединением **7-66**. Последующая инициированная

MeO_2C … OH, NO_2 **7-62** + O=CH–R **7-63** → 1) $CrCl_2$, Mn^0, TMSCl, DMF; 2) H_2O → **7-64** (MeO$_2$C-бензоксазол, R)

Опыт	Альдегид	Продукт	Выход, %
1			73
2			76
3			67
4			81
5			57
6			62
7			0

Схема 7.18. Домино-процесс синтеза бензоксазолов, основанный на восстановлении парой Cr–Mn

NO_2, X **7-65** → In/водн. HCl → NH_2, X **7-66**

7-67 → In^{3+}, H_2O → OH **7-68**

7-66 + **7-68** → $-H_2O$ → X, N, OH **7-69**

X = H Me OMe. Cl. Br. F. CN

7-69 → **7-67**, In^{3+} (43–87%) → X, O, N H, OH **7-70** + X, O, N H, OH **7-71**

цис/транс ≡ 3:2–1:1
(выход 43–87%)

Схема 7.19. Домино-реакция с участием соединений In(III) для синтеза производных тетрагидрохинолина

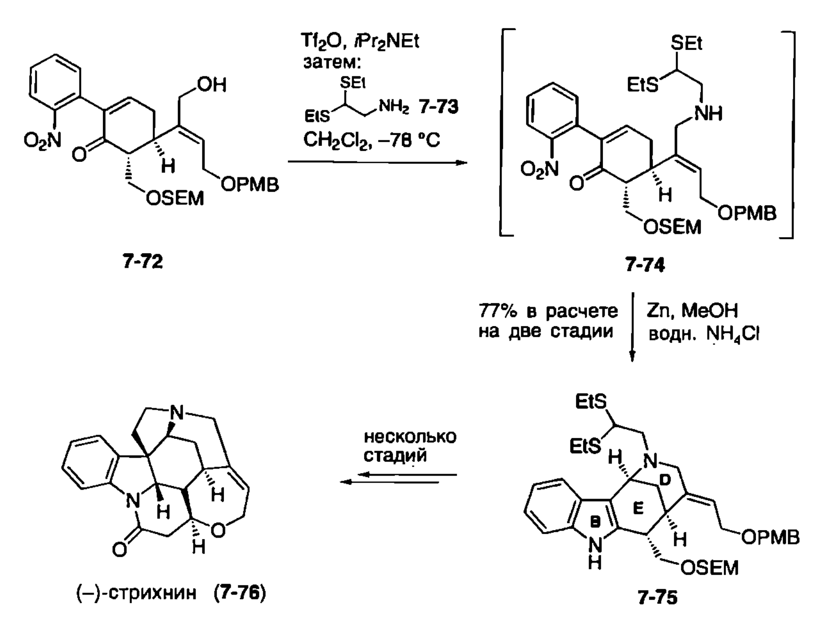


Схема 7.20. Домино-реакция восстановление/двойная циклизация с участием Zn в синтезе (–)-стрихнина (**7-76**)

In^{III} аза-реакция Дильса–Альдера с использованием еще одного эквивалента дигидрофурана **7-67** в качестве электроноизбыточного диенофила приводит к трициклическим системам **7-70** и **7-71** в виде смеси в соотношении 1:1. Выходы варьируются в пределах 43–87%, причем бóльшие выходы наблюдаются, если заместитель X обладает слабыми электроноакцепторными свойствами

Из-за очень сложной структуры алкалоида рода *Strychnos* (–)-стрихнина (**7-76**) его синтез является чрезвычайно трудной задачей. Сибасаки и сотр. разработали новый подход к энантиоселективному синтезу этого алкалоида, в котором B- и D-кольца формируются одновременно изящным домино-процессом восстановление/двойная циклизация (схема 7.20) [34]. После аминирования спирта **7-72** соединением **7-73** промежуточный продукт **7-74** был обработан Zn в смеси MeOH/водный NH_4Cl для образования тетрациклической системы **7-75** с выходом 77%. Вероятно, этот доминопроцесс начинается с восстановления нитрогруппы цинком с образованием анилина. Последующее 1,4-присоединение вторичного амина к енону и необратимое образование индола взаимодействием анилиновой группы с кетоном приводят к желаемым тетрациклическим соединениям **7-75** с выходом 77% в расчете на две стадии. Примечательно, что применение данного процесса позволяет сократить более чем на восемь стадий синтез данного соединения; это еще раз подчеркивает огромные возможности домино-реакций.

Zn,))), THF, $BnNH_2$ затем Br — 73%; 7-77 → 7-78 (85:15 *dr*) → несколько стадий → (+)-калистегин B_2 (7-79)

Схема 7.21. Домино-реакция с участием Zn в синтезе (+)-калистегина B_2 (**7-79**)

Группа Ханна разработала простой путь синтеза (+)-калистегина B_2 (**7-79**) [35] – природного продукта, обладающего с сильным ингибирующим действием по отношению к ферменту гликозидазе [36]. Ключевой стадией является тройной домино-процесс, впервые описанный Мадсеном и сотр. [37]. Реакция 6-иодглюкопиранозы **7-77** с цинковой пылью в присутствии бензиламина с последующим присоединением аллилбромида в THF при действии ультразвука приводит к аминодиену **7-78** в виде разделяемой смеси диастереомеров в соотношении 85:15 с выходом 73% (схема 7.21) [38, 39]. Реакция протекает через первоначальное восстановительное расщепление цикла в соединении **7-77** цинком с образованием 5,6-ненасыщенного альдегида, который взаимодействует *in situ* с бензиламином. Получающийся бензиламин затем аллилируют медленным добавлением аллилбромида с образованием аминодиена **7-78**. Метатезис и введение гидроксильной группы приводят к желаемому природному соединению с хорошим общим выходом (25% в расчете на шесть стадий).

7-80 → $NaIO_4$, H_2O/MeOH → [7-81] → 7-82 + 7-83; 7-82 → MeOH, Δ, >95% → 7-83

Схема 7.22. Синтез [5.8.5]-циклической системы

Заключительный пример в этом разделе касается синтеза [5.8.5]-циклической системы, разработанного Куком и сотр. [40]. Когда тетрациклический диол **7-80** обрабатывают $NaIO_4$, возможно образование тетракетона **7-81** окислительным разрывом связи C–C (схема 7.22). Затем происходит нуклеофильная атака по несопряженной карбонильной группе молекулы воды или метанола. Образующийся кислородный анион затем реагирует с α,β-ненасыщенным кетоном по реакции Михаэля с образованием мостикового полуацеталя **7-82** и ацеталя **7-83.** Доказательство предложенного механизма было получено превращением полуацеталя **7-82** в ацеталь **7-83** в горячем метаноле. В этом случае тетракетон **7-81** получается ретро-присоединением по Михаэлю, сопровождающимся последующим присоединением метанола и атакой еноновой системы, приводящей к **7-83**.

7.2.2. Комбинации окисления с анионной и перициклической реакциями

Применение скрытых *о*-бензохиноновых или *о*-бензохиноидных структур в качестве синтонов реакций Дильса–Альдера дает возможность изящного и надежного подхода к синтезу большого числа разнообразных органических соединений [41, 42].

о-Бензохиноны можно легко получить окислением фенолов с помощью гипервалентных соединений иода, таких как бис(трифторацетокси)-иоданилбензол (BTIB), о чем впервые сообщили Весселли и сотр. в 1950-х гг. [43]. Однако из-за их сильной склонности к димеризации работа с *о*-бензохинонами достаточно трудна, и это уменьшает их синтетическую ценность. Простое решение этой проблемы было предложено Вудом и сотр. Оно заключалось во внутримолекулярном улавливании продуктов окисления соответствующей карбоксильной группой этой же молекулы, приводящем к спиролактондиенонам **7-85**, которые относительно устойчивы к димеризации (схема 7.23) [44].

Когда окисление, например, соединения **7-84** проводится в присутствии подходящего диенофила, образующийся диенон вступает в межмолекулярную реакцию Дильса–Альдера, приводящую к циклоаддукту **7-89**, хотя и с выходом ниже 40%. Кроме того, были получены димер **7-86** и аддукт **7-88**, которые образуются через соединение **7-87**. Однако картина меняется, если в реакции используют *пара*-замещенные ароматические фенолы **7-90**, которые дают в присутствии различных диенофилов продукты **7-91** с гораздо лучшим выходом (схема 7.24).

Еще один синтез с использованием полученного *in situ* *о*-бензохинона описан Ляо и сотр. [45]. Эти авторы отмечали, что окисление 2-метоксифенолов **7-92** с помощью DAIB в присутствии ненасыщенных спиртов **7-93** приводит к *о*-бензохиноновым моноацетальным интермедиатам,

HOOC, BTIB, MeCN, 7-84, 7-85, 7-86, (MVK), 7-89 (<40%), MeC≡N⊕, H, HOOC, 1) BTIB, 2) MVK, 3) H_2O, 7-87, 7-88

BTIB: бис(трифторацетокси)иоданилбензол

Схема 7.23. Домино-последовательность окисление/спиролактонизация/реакция Дильса–Альдера

R, OH, OH, диенофил, BTIB, MeCN, 7-90, R'', R', R, 7-91

		Выход **7-91**, %		
Опыт	Диенофил	R = I	R = Ac	R = CH_3
1	метилвинилкетон	89	65	84
2	акролеин	70	56	51
3	MeO (метилакрилат)	71	75	62
4	Ph-N малеинимид	79	73	59

Схема 7.24. Синтез спиросоединений **7-91**

7-92 + 7-93 → 7-94

7-92: $X = CO_2Me$; $X = Me$

7-93: R = H, Me, Ph; n = 1 и 2

7-94: 8 примеров: выход 39–80%

Схема 7.25. Последовательность образование ацеталей/реакция Дильса–Альдера

которые легко вступают во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера с образованием бицикло[2.2.2]октенонов **7-94** с высокой регио- и стереоселективностью, а также с приемлемыми выходами (схема 7.25).

7.2.3. Окисление или восстановление в комбинации с анионной реакцией и другим окислением или восстановлением

Известно, что реакционная способность двойной связи сильно зависит от влияния заместителей при соседних атомах. Электронодонорные группы увеличивает реакционную способность соединений к электрофильному присоединению, в то время как электроноакцепторные группы – к нуклеофильным реакциям. Простое решение проблемы нуклеофильного присоединения к электроноизбыточным двойным связям, основанное на обратимых окислительных процессах, было недавно предложено Уильямсом и сотр. [47]. Эта концепция временного окисления спиртов показала возможность присоединения по Михаэлю метилмалононитрила к аллильным спиртам **7-95** по методике, включающей каталитическую электронную активацию субстрата. (схема 7.26). Таким образом, домино-процесс окисление по Оппенауэру/присоединение по Михаэлю/восстановление по Меервейну–Пондорфу–Верлею приводит к замещенным спиртам **7-96**.

Пример высоко хемо-, регио- и стереоселективного домино-процесса – восстановление сложного эфира/образование эпоксида/восстановительное раскрытие эпоксида – был недавно описан Хуаном и сотр. в синтезе феромонов соснового пилильщика [48]. Обработка субстрата (2*S*,3*R*)-**7-97** алюмогидридом лития вызывает следующую последовательность реакций: восстановление сложноэфирной группы с образованием **7-98**, S_Ni-реакция с обращением конфигурации, приводящая к эпоксиду **7-99**, который затем претерпевает восстановительное раскрытие эпоксидного цикла при терминальном атоме углерода с образованием диола (2*S*,3*R*)-**7-100** с выходом 79% (схема 7.27).

Схема 7.26. Катализируемый соединениями алюминия домино-процесс реакция Оппенауэра/присоединение по Михаэлю/восстановление по Меервейну–Пондорфу–Верлею

Схема 7.27. Домино-процесс восстановление сложноэфирной функции/образование эпоксида/восстановительное раскрытие эпоксида

7.3. Комбинации окисления или восстановления с перициклической реакцией

Окислительно-перициклические процессы, особенно последовательность окисление/реакция Дильса–Альдера весьма распространены в природе. Так называемая дильс-альдераза – это обычно фермент окисления, который стимулирует, например, образование подходящего диенофила, такого как енон из аллильного спирта [49].

Подобные реакции возможны также *in vitro*, поскольку в настоящее время известны несколько мягких окислителей. Так, периодинан Десса–Мартина (DMP) [50] является универсальным мощным реагентом для мягкого окисления спиртов в соответствующие карбонильные соединения. Таким образом, с использованием соединений иода(V) был разработан ряд новых реакций, намного более сложных, чем простое

Схема 7.28. DMP-Индуцированная домино-последовательность окисление/гетеро-реакция Дильса–Альдера

окисление спиртов [51]. Николау и сотр. разработали эффективную DMP-инициированную домино-реакцию полициклизации для превращения простых ариламидов, уретанов и мочевин в сложные полициклы, содержащие фрагмент феноксазина. Например, реакция *о*-гидроксианилида **7-101** с 2 экв. DMP в кипящем бензоле при воздействии кислорода воздуха приводит к полициклу **7-103** через промежуточное образование **7-102** с выходом 35% (схема 7.28) [52].

Любопытно, что окисление анилида **7-104** действием 4 экв. DMP приводит к соединению **7-105** с тем же самым тетрациклическим ядром (схема 7.29).

Окислительное образование *п*-бензохинонов из анилидов **7-108** было использовано для синтеза ядра предшественника природных соединений элизабетина A (**7-106**) и агликона псевдоптерозина A (**7-107**) (схема 7.30). Обработка анилида **7-108** с помощью DMP [53] приводит к образованию *о*-имидохинона **7-109**, который в ходе внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера дает соединение **7-110** с выходом 28% после водной обработки. В конкурирующей реакции из субстрата **7-108** получается *п*-хинон **7-111**, который при кипячении в толуоле также подвергается

Схема 7.29. Синтез тетрацикла **7-105** из анилида **7-104**

элизабетин А (7-106) агликон псевдоптерозина А (7-107)

7-108 7-109 7-110 7-111 7-112 7-113

а) 4 экв. DMP, 2 экв. H_2O, CH_2Cl_2, 3 ч, к.т.; б) 1. [4+2]-циклоприсоединение; 2. $+H_2O$; в) толуол, кипячение, 12 ч; [4+2]-циклоприсоединение; г) K_2CO_3, MeOH.

Схема 7.30. DMP-Индуцированная домино-последовательность окисление/гетеро-реакция Дильса–Альдера для простого подхода к сложным структурам элизабетина и псевдоптерозина

внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с образованием циклоаддукта **7-112** с общим выходом 25%. Гидролиз соединения **7-112** приводит к образованию соединения **7-113** с карбоциклическим скелетом элизабетина А (**7-106**).

В синтезе таширонина (**7-114a**) и дебензоилированного соединения **7-114b**, которое ускоряет рост нейритов, Данишефский и сотр. разработали домино-последовательность окислительная деароматизация/трансаннулярная реакция Дильса–Альдера [54]. В этой цепочке обработка диола **7-115** фенилиод(III)диацетатом (PIDA) приводит к интермедиату **7-116**, который быстро подвергается трансаннулярной реакции Дильса–Альдера с образованием сложных циклоаддуктов **7-117** с хорошими выходами (схема 7.31).

7-114
a: R = Bz: таширонин
b: R = H: дебензоилташиронин

7-115
a: R = H
b: R = Me

PIDA, толуол, к.т.

7-117
a: R = H (66%)
b: R = Me (60%)

7-116

Схема 7.31. Домино-последовательность окислительная деароматизация/трансаннулярная реакция Дильса–Альдера

7.3.1. Окисление в комбинации с перициклической и анионной реакциями

Тетраацетат свинца – хорошо известный реагент для окислительного раскрытия 1,2-диолов, приводящего к соответствующим альдегидам. Интересный аспект этого превращения – создание домино-процессов, располагая образующиеся в молекуле карбонильные группы таким образом, чтобы появлялась возможность протекания последующих реакций. Как было описано группой Арсениядиса [55], моноциклический ненасыщенный 1,2-диол **7-118** раскрывает цикл, образуя диальдегид **7-119**, который может подвергаться внутримолекулярной гетеро-реакции Дильса–Альдера (схема 7.32). Образующийся циклический енацеталь **7-120** претерпевает перегруппировку при электрофильной атаке металла по электроноизбыточной двойной связи в соединении **7-120** через промежуточное образование соединения **7-121**, а затем карбокатиона **7-122**. Последний улавливается ацетатной группой, завершая синтез диоксабицикло[2.2.2]октанов **7-123**, полученных в виде смеси двух диастереомеров, разделение которых позволило получить их с выходами 56% и 6% соответственно. Следует упомянуть, что эта реакция протекает только в том случае, если конформационная подвижность гетеродиена/диенофила понижена введением соответствующих групп (например, *гем*-диметильной группы).

Эта же группа ученых опубликовала аналогичную методику превращения ненасыщенных бициклических диолов **7-124**, приводящую

7-116 → $Pb(OAc)_4$, MeCN, к.т., 5 ч → [7-119 ⇌ [4+2] 7-120 → 7-121 → 7-122] → $-Pb(OAc)_2$ → 7-123

7-123
a: аксиальный OAc (56%)
b: экваториальный OAc (6%)

Схема 7.32. Синтез бициклического соединения **7-123** с участием $Pb(OAc)_4$

7-124 → 1.2 экв. $PhI(OAc)_2$, MeCN, к.т. → 7-125 → 1.0 экв. $Pb(OAc)_4$, MeCN, к.т., ~82% → 7-126

R^1, R^2 – алкил, алкенил, алкокси, свободный карбонил, кеталь
R^3 = H, Me, *i*Pr, OTMS
R^4 = H, CO_2Me, Me
R^5 = H, Me
n = 1,2

Схема 7.33. Общий процесс гетеро-домино-превращения с участием $PhI(OAc)_2$

к трициклическим енацеталям **7-125**, с использованием $PhI(OAc)_2$ в качестве окислителя. Продукты реакции далее могут быть превращены обработкой $Pb(OAc)_4$ в трициклические бисацетаты **7-126** с хорошими выходами (схема 7.33) [56].

Примеры домино-последовательности окислительное расщепление/двойная гетеро-реакция Дильса–Альдера соединений типа **7-124**, приводящие к ацеталям **7-125**, приведены на схеме 7.34, из которой видно, что реакции протекают с высокими выходами и в довольно мягких условиях.

Более того, соединения **7-127**, которые были получены из **7-125** реакцией с $Pb(OAc)_4$, могут подвергаться дальнейшим домино-превращениям

Реагенты и условия: 1.2 экв. $PhI(OAc)_2$, MeCN, к. т., 12–24 ч.

Схема 7.34. Синтез эндоциклических ацеталей типа **7-125**

при обработке карбонатом калия в водно-метанольном растворе [57]. Этот процесс включает в себя омыление ацетатных групп соединения **7-127**, что приводит к диальдегиду **7-129** через промежуточный нестабильный циклический полуацеталь **7-128** (схема 7.35). Ретро-реакция Кляйзена

Схема 7.35. Превращения бисацетата **7-127**

и замыкание цикла с предположительным образованием интермедиатов **7-130** и **7-131** приводят к мостиковой циклической системе **7-132** в виде смеси диастереомеров с преобладанием β-изомера.

FR182877 (**7-133**)

гексациклиновая кислота (**7-134**)

$Ph_2Se_2O_3$
SO_3/py, NEt_3
THF
к.т. (2 ч) → 50 °C (6 ч)

7-135

7-136

63%

7-138

7-137

Схема 7.36. Домино-последовательность окисление/двойная трансаннулярная реакция Дильса–Альдера в синтезе соединения FR182877 (**7-133**)

7.3.2. Комбинации окисления или восстановления с двумя перициклическими реакциями

В процессе синтеза цитотоксичного природного соединения FR182877 (**7-133**) [58] и гексациклиновой кислоты (**7-134**) [59] группа Эванса разработала исходя из макроцикла **7-135** впечатляющий домино-процесс окисление/двукратная трансаннулярная реакция Дильса–Альдера (схема 7.36) [60]. Последовательность инициируется созданием сопряженной двойной связи между атомами C(2) и C(3) в соединении **7-135** с помощью $Ph_2Se_2O_3$, комплекса SO_3/пиридин и триэтиламина в ТГФ и приводит к образованию соединения **7-136**. Теперь система подготовлена к последующей двойному циклоприсоединению, начинающемуся с внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера с обычными электронными требованиями, которая приводит к трициклу **7-137**; последний далее подвергается внутримолекулярной гетеро-реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями, дающей пентациклический продукт **7-138** в виде единственного диастереомера с выходом 63%.

Как известно, кумарины являются биологически активными соединениями. Сравнительно новая методика синтеза пирроло[3,2-*c*]кумаринов использует домино-процесс, который включает перегруппировку N-оксидов (схема 7.37) [61, 62]. Реакция кумариновых производных **7-139** с mCPBA приводит к соединениям **7-140** простым способом и с высокими выходами, достигающими 70–75%.

Предполагаемый механизм превращения кумарина **7-139** в кумаринопиррол **7-140** изображен на схеме 7.38. Первоначально образуется нестабильный N-оксид **7-141**, который подвергается [2,3]-сигматропной перегруппировке с образованием аллена **7-142**. Затем происходит [3,3]-сигматропная перегруппировка, приводящая к имину **7-143**, который впоследствии таутомеризуется в енамин **7-144**. Присоединение аминогруппы к карбонильной группе приводит к полуаминалю, который взаимодействует с водой по реакции S_N2'-замещения, давая конечный продукт **7-140**.

MeN
OAr
O
O
*m*CPBA, $CHCl_3$
1) 0–5 °C, 10 мин
2) к.т., 10–12 ч
70–75%
OAr
OH
MeN
O
O

7-139

7-140

a: Ar = 2-ClC_6H_4
b: Ar = C_6H_5
c: Ar = 4-MeC_6H_4
d: Ar = 4-$OMeC_6H_4$
e: Ar = 2,4-$Cl_2C_6H_3$

Схема 7.37. Двукратная окислительная перегруппировка для синтеза кумариновых производных

Схема 7.38. Механизм домино-процесса, включающего двукратную окислительную перегруппировку

Инновационный подход к эпоксихинолу А (**7-149**) [63] и В (**7-150**) [64], двум новым ингибиторам ангиогенеза с гептациклической системой, содержащей 12 стереогенных центров, был разработан Хаяси и сотр. [65] с использованием домино-последовательности биомиметическое окисление/6π-электроциклизация/гетеро-реакция Дильса–Альдера. Этот тип превращения был впервые описан Порко младшим [66]. Реакционаая последовательность инициируется окислением мономерного бензилового спирта **7-146** под действием MnO_2 с образованием альдегида **7-147** (схема 7.39). Последний подвергается 6π-электроциклизации с образованием 2*H*-пирановых производных **7-148a** и **7-148b**. Последующая димеризация реакцией Дильса–Альдера одинаковых или разных изомеров через переходные состояния гетеро-($\mathbf{7\text{-}148}$)$_2$ и гомо-($\mathbf{7\text{-}148}$)$_2$ приводит к эпоксихинолу А (**7-149**) или В (**7-150**) с выходами 40% и 25% соответственно. Примечательно, что реакция протекает только через эти два переходных состояния, хотя существует 16 возможных реакционных путей.

Порко младший и сотр. использовали также этот биомиметический домино-подход для синтеза димера хинонового эпоксида торреяновой кислоты **7-151** в виде рацемической смеси [67]. Это природное

MnO_2
CH_2Cl_2, 0 °C

7-146

7-147

6π-электро-
циклизация

7-148a

7-148b

эндо-анти(эпоксид)-*анти*(МТ)-гетеро

экзо-анти(эпоксид)-анти(МТ)-гомо

гетеро-(7-148)$_2$

гомо-(7-148)$_2$

эпоксихинол A (**7-149**), 40%

эпоксихинол B (**7-150**), 25%

Схема 7.39. Синтез эпоксихинолов A (**7-149**) и B (**7-150**)

соединение, выделенное из грибка *Pestalotiopsis microspora,* обладает цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам. Его ретросинтетический анализ приводит к 2*H*-пирану **7-152** (схема 7.40). В качестве субстрата для домино-процесса был использован эпоксид **7-153**, в котором гидроксильная группа была окислена с помощью DMP с образованием соответствующего альдегида. 6π-Электроциклизация дает желаемый пиран **7-152**, который подвергается межмолекулярной реакции Дильса–Альдера под действием силикагеля, что свидетельствует о кислотном катализе данной димеризации. Так как эпоксид **7-153** был использован в виде рацемической смеси, два рацемических диастереомера **7-154** и **7-155** были получены примерно в равных количествах с общим выходом 80%. Заключительная стадия синтеза (±)-торреяновой кислоты (**7-151**) – это кислотно-катализируемый гидролиз *трет*-бутилового эфира **7-154**. В этих же условиях (±)-«изо»-торреяновая кислота **7-156** была получена из диастереомера **7-155**.

(±)-торреяновая кислота (7-151)

7-152

(±)-7-153

(±)-7-154 (39%)

(±)-7-155 (41%)

б) (±)-7-154: R = *t*Bu → (±)-7-151: R = H
(±)-торреяновая кислота

б) (±)-7-155: R = *t*Bu → (±)-7-156: R = H
(±)-«*изо*»-торреяновая кислота

а) DMP, CH_2Cl_2, 1 ч, SiO_2.
б) TFA/CH_2Cl_2 (25:75), 2 ч, 100%

Схема 7.40. Синтез (±)-торреяновой кислоты (**7-151**)

7.4. Двойное окисление или двойное восстановление

О домино-реакции окислительной полициклизации в присутствии соединений рения(VII) впервые сообщили Кейнан и Синха в 1995 г. [68]. С помощью этого метода полиеновые бис-гомоаллильные спирты могут

быть превращены простым и высокоэффективным способом в политетрагидрофурановые продукты с высокой диастереоселективностью [69]. Эта методика важна для асимметрического синтеза полиэфирных природных соединений, таких как роллидецины C и D (**7-159a** и **7-159b**) (схема 7.41). Эти соединения относятся к семейству *Annoaceous acetogenins* и обладают широким спектром биологической активности [70]. Реакция свежеполученного $CF_3CO_2ReO_3$ в хлористом метилене со спиртами **7-157a** и **7-157b** в присутствии трифторуксусного ангидрида приводит к желаемым полиэфирам **7-158a** и **7-158b** с выходами 49% и 29% соответственно [71]. Гидрогенирование и снятие защиты завершают синтез соединений **7-159a** и **7-159b**.

Следует отметить, что стереохимия продуктов **7-159** зависит не только от конфигурации стереогенных центров, но и от геометрии двойной связи в соединении **7-157**. Эти корреляции показаны на схеме 7.42 [72].

Полезный и простой one-pot-метод синтеза высокофункционализированных энантиомерно чистых циклопентанов из легкодоступных углеводных предшественников разработали Чиара и сотр. [73]. Процедура

OTPS
HO
$H_{25}C_{12}$
n
O
O

7-157

a: n = 2
b: n = 4

1) Re_2O_7, $(CF_3CO)_2O$, THF, к.т., 1ч
2) **7-157**, CH_2Cl_2, $(CF_3CO)_2O$, 0 °C → к.т., 3 ч или ночь

OR
HO
$H_{25}C_{12}$
O
O
n
O
O

7-158

a: n = 2, R = TPS (49%)
b: n = 4, R = H (29%)

1 или 2 стадии

OR
HO
$H_{25}C_{12}$
O
O
n
O
O

7-159

a: n = 2, роллидецин C
b: n = 4, роллидецин D

Схема 7.41. Синтез роллидецинов C и D

Схема 7.42. Стереохимия в окислительной полициклизации в присутствии трифторацетилперрената

состоит в SmI_2-индуцированном восстановительном дезалкоксигалогенировании 6-дезокси-6-иодгексопиранозидов типа **7-160** для получения δ,ε-ненасыщенных альдегидов, которые после восстановительной циклизации улавливаются прибавлением электрофила с образованием конечного

Схема 7.43. Синтез высокофункционализированных энантиомерно чистых циклопентанов

7-165 → 1) $NaBH_4$; 2) XH, кат. $BF_3 \cdot OEt_2$ → 7-166a: X = SPh; 7-166b: X = SO_2Ph (mCPBA) → SmI_2, 3 экв. $nC_6H_{13}CHO$, THF → 7-167a (*анти*) + 7-167b (*син*)

Опыт	X	R	SmI_2, экв.	T, °C	*анти/син*	Выход, %
1	SPh	Bn	3.0	к.т.	83/17	86
2	SO_2Ph	Bn	3.0	к.т.	79/21	80
3	SO_2Ph	Bn	5.0	к.т.	79/21	98
4	SPh	Me	3.0	0	82/18	71
5	SO_2Ph	Me	3.0	0	84/16	73
6	SPh	Me	3.0	к.т.	92/8	69
7	SO_2Ph	Me	3.0	к.т.	92/8	90

Схема 7.44. Индуцированный SmI_2 домино-процесс восстановительная десульфуризация/восстановительное сочетание лактамов **7-166** с альдегидами

продукта. В присутствии уксусного ангидрида из соединения **7-160** были получены четыре продукта **7-161–7-164** (схема 7.43).

Иодид самария(II) позволяет также проводить восстановительное сочетание замещенных серосодержащими группами ароматических лактамов типа **7-166** с карбонильными соединениями, приводящее к образованию α-гидроксиалкилированных лактамов **7-167** с высокой *анти*-селективностью [74]. Замещенные лактамы могут быть легко получены из имидов **7-165**. Реакция инициируется восстановительной десульфуризацией с помощью иодида самария(II) с образованием радикала, который может быть перехвачен добавлением альдегида с образованием желаемого продукта **7-167**. Вместо альдегидов в качестве карбонильного компонента могут быть использованы кетоны – они также дают хорошие, хотя и чуть меньшие выходы (схема 7.44).

Заключительный пример в этом разделе связан с синтезом фармацевтически интересных и необычных по структуре молекул **7-168** и **7-169**

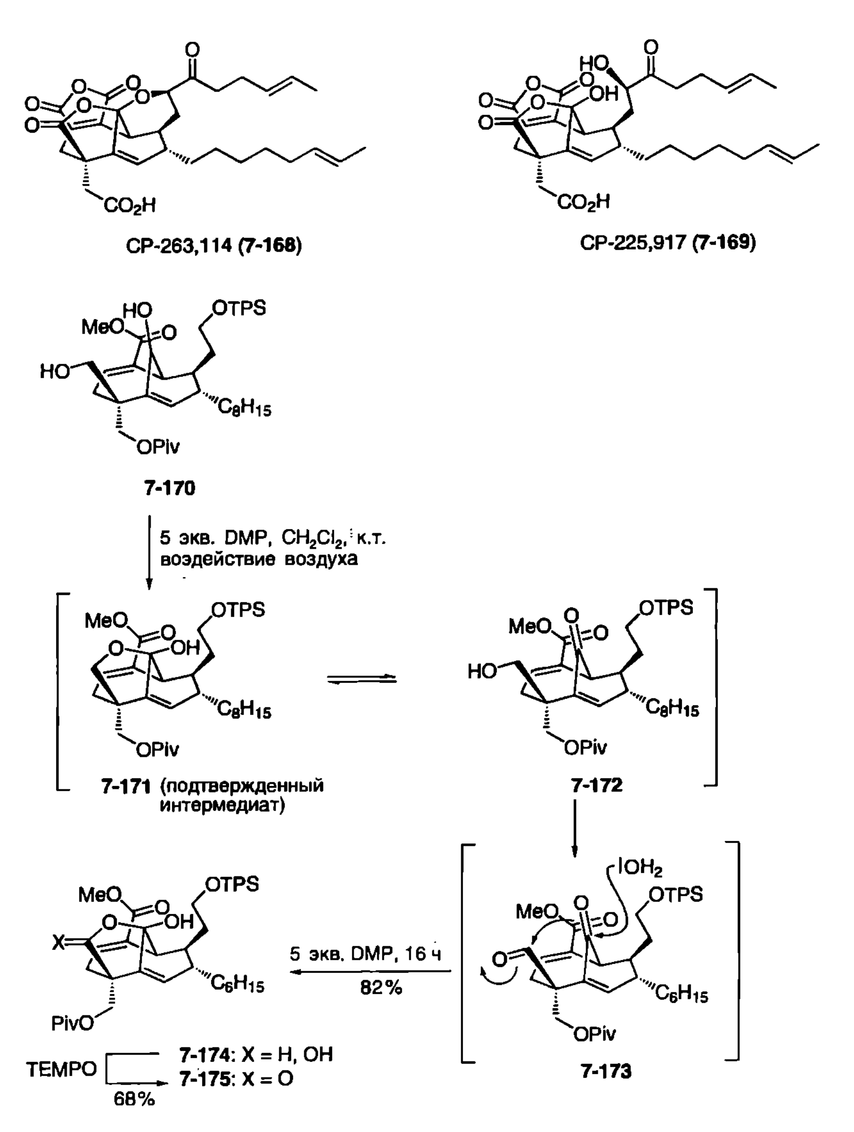


Схема 7.45. Синтез γ-гидроксизамещенного фрагмента в CP-соединениях

(схема 7.45). Николау и сотр. разработали домино-процесс окисления по Дессу–Мартину для получения ядра таких молекул превращением 1,4-диолов **7-170** в бис-лактолы **7-174** [75]. Реакция инициируется селективным окислением стерически затрудненной, находящейся в вершине мостика спиртовой группы в **7-170,** что приводит к образованию выделяемого полуацеталя **7-171.** Дальнейшее окисление реагентом Десса–Мартина превращает **7-171** через образование его кольчато-цепного изомера **7-172**

в кетоальдегид **7-173**. Последующая реакция с молекулой воды приводит к стабильному диолу **7-174** с выходом 82%. Последний может быть в дальнейшем окислен с использованием TEMPO в качестве окислительного агента с образованием **7-175**.

Литература

1. L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 137–170.
2. Обзор см.: H. Nemoto, K. Fukumoto, *Synlett* **1997**, 863–875.
3. G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, *Steroids* **1997**, *62*, 268–303.
4. M. Yoshida, M. A.-H. Ismail, H. Nemoto, M. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2629–2635.
5. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. W.-W. Sham, R. Marquez, P. G. Bulger, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353–2363.
6. L. Blackburn, C Pei, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2002**, 215–218.
7. (a) S. Eguchi, Y. Matsushita, K. Yamashita, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 209–244; (b) Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353–1406; (c) P. Molina, M. J. Vilaplana, *Synthesis* **1994**, 1197–1218; (d) H. Wamhoff, G. Rechardt, S. Stölben, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1996**, *Vol. 64*, pp. 159.
8. (a) A. H. Amin, D. R. Mehta, *Nature* **1959**, *184*, 1317; (b) D. R. Mehta, J. S. Naravane, R. M. Desai, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 445–448.
9. S. Eguchi, T. Suzuki, T. Okawa, Y. Matsushita, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7316–7319.
10. D. R. Williams, K. Shamim, J. P. Reddy, G. S. Amato, S. M. Shaw, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361–3364.
11. (a) K. Sakata, K. Aoki, C.-F. Chang, A. Sakurai, S. Tamura, S. Murakoshi, *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 457–463; (b) H. Shinozaki, M. Ishida, *BrainRes.***1985**, *334*, 33–40; | (c) Y. Ye, G.-W. Qin, R.-S. Xu, *Phytochemistry* **1994**, *37*, 1205–1208; (d) R. A. Pilli, M. Ferriera de Oliviera, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117–127.
12. M. I. García-Moreno, C. O. Mellet, J. M. García Fernández, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1803–1819.
13. J. W. Scott, in: *Asymmetric Synthesis*, (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**.
14. (a) Z.-Y. Wei, E. E. Knaus, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2305–2308; (b) Z.-Y. Wei, E. E. Knaus, *Org. Prep. Proc. Int.* **1994**, *26*, 243–248.
15. C. David, L. Bischoff, B. P. Roques, M.-C. Fournié-Zaluski, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 209–215.
16. H. Razavi, R. Polt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3371–3374.
17. (a) F. F. Fleming, A. Huang, V. A. Sharief, Y. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2830–2834; (b) F. F. Fleming, A. Huang, V. A. Sharief, Y. Pu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3036–3037.
18. S. Thorimbert, C. Taillier, S. Bareyt, D. Humilière, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9123–9126.
19. J. M. Schomaker, B. Borhan, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 621–624.
20. R. A. Bunce, D. M. Herron, M. L. Ackerman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2847–2850.
21. K. C. Nicolaou, M. Bella, D. Y.-K. Chen, X. Huang, T. Ling, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3495–3499.
22. (a) L. H. Hurley, V. L. Reynolds, D. H. Swenson, G. L. Petzold, T. A. Scahill, *Science* **1984**, *226*, 843–844; (b) D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4499–4502; (c) D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh,

S. A. Munk, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8961–8971; (d) D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6645–6649; (e) D. L. Boger, W. Yun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9872–9873; (f) D. L. Boger, W. Yun, S. Terashima, Y. Fukuda, K. Nakatani, P. A. Kitos, Q. Jin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 759–765.

23. D. L. Boger, W. Yun, H. Cai, N. Han, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 761–775.
24. (a) V. Jäger, R. Schone, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2199–2210; (b) V. Jäger, I. Müller, R. Schone, M. Frey, R. Ehrler, B. Häfele, D. Schröter, *Lect. Heter. Chem.* **1985**, *6*, 79–98.
25. C. Galli, E. Marotta, P. Righi, G. Rosini, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6624–6626.
26. N. Scardovi, A. Casalini, F. Peri, P. Righi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 965–968.
27. E. Marotta, M. Baravelli, L. Maini, P. Righi, G. Rosini, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8235–8246.
28. Обзор см.: C. J. Dinsmore, D. C. Beshore, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 367–404.
29. D. C. Beshore, C. J. Dinsmore, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1201–1204.
30. A. Hari, C. Karan, W. C. Rodrigues, B. L. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 991–996.
31. (a) G. D. Cuny, J. D. Hauske, M. Z. Hoemann, R. F. Rossi, R. L. Xie, PCT Int. Appl. WO 9967238, **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, *132*, 64182; (b) K. Hanada, K. Furuya, K. Inoguchi, M. Miyakawa, N. Nagata, PCT Int. Appl. WO 0127086, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 295752.
32. L. Chen, Z. Li, C.-J. Li, *Synlett* **2003**, *5*, 732–734.
33. Обзор см.: J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482.
34. T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547.
35. I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651–2654.
36. Прекрасный обзор по калистегинам см.: R. J. Molyneux, R. J. Nash, N. Asano, in: *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, Vol. 11*, (Ed.: S. W. Pelletier), Elsevier Science, Oxford, **1996**, pp. 303–343.
37. Использование этого метода в синтезе аминоциклогексенов см.: (a) L. Hyldtof, C. S. Poulsen, R. Madsen, *Chem. Commun.* **1999**, 2101–2102; (b) L. Hyldtof, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444–8452.
38. F.-D. Boyer, I. Hanna, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1275–1277.
39. Аналогичный подход к калистегинам см.: P. R. Skaanderup, R. Madsen, *Chem. Commun.* **2001**, 1106–1107.
40. H. Cao, S. R. Mundla, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6165–6168.
41. (a) P. Yates, N. K. Bhamare, T. Granger, T. S. Macas, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 995–1001; (b) J.T. Hwang, C.-C. Liao, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6583–6586; (c) V. Singh, B. Thomas, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5310–5320; (d) P. Y. Hsu, Y. C. Lee, C.-C. Liao, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 659– 662; (e) W. C. Liu, C.-C. Liao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 117–118.
42. S. Quideau, L. Pouysegu, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 617–680.
43. (a) F. Wessely, G. Lauterbach-Keil, F. Sinwel, *Monatsh. Chem.* **1950**, *81*, 811–818; (b) M. Metlesics, E. Schinzel, H. Vilsek, F. Wessely, *Monatsh. Chem.* **1957**, *88*, 1069–1076.
44. I. Drutu, J. T. Njardarson, J. J. Wood, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 493–496.
45. (a) C.-S. Chu, T.-H. Lee, P. D. Rao, L.-D. Song, C.-C. Liao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4111–4118; (b) K.-C. Lin, Y.-L Shen, N. S. Kameswara Rao, C.-C. Liao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8157–8165.
46. C.-S. Chu, C.-C. Liao, P. D. Rao, *Chem. Commun.* **1996**, 1537–1538.
47. P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1363–1374.
48. P.-Q. Huang, H.-Q. Lan, X. Zheng, Y.-P. Ruan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3964–3967.
49. (a) H. Oikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 537–554; (b) J. J. Agresti, B.T. Kelly, A. Jaschke, A. D. Griffiths, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16170–16175; (c) V. Gouverneur, M. Reiter, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5806–5815.
50. (a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; (b) D. B. Dess, J. C. Martin,

J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 7277–7287; (c) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549–7552.

51. (a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 622–625; (b) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628; (c) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2525–2529; (d) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596–7597; (e) K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 207–210; (f) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, R. Kranich, Y.-L. Zhong, K. Sugita, N. Zou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 202–206; (g) K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183–3185; (h) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, K. Sugita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2145–2149.

52. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212–2220.

53. K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221–2232.

54. S. P. Cook, C. Gaul, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 843–847.

55. J. I. Candela Lena, E. Altinel, N. Birlirakis, S. Arseniyadis, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2505–2509.

56. J. I. Candela Lena, E. Altinel, N. Birlirakis, S. Arseniyadis, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1409–1412.

57. L. Finet, J. I. Candela Lena, T. Kaoudi, N. Birlirakis, S. Arseniyadis, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3813–3820; см. также E. M. Sanchez Fernandez, J. I. Candela Lena, E. Altinel, N. Birlirakis, A. F. Barrero, S. Arseniydis, *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 2277–2290.

58. B. Sato, H. Muramatsu, M. Miyauchi, Y. Hori, S. Takese, M. Mino, S. Hashimoto, H. Terano, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123–130.

59. R. Höfs, M. Walker, A. Zeeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3258–3261.

60. D. E. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787–1790.

61. (a) K. C Majumdar, S. K. Chattopadhyay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 524–525; (b) K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, A. T. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1285–1288; (c) K. C. Majumdar, S. K. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2889–2894; (d) K. C. Majumdar, U. Das, N. K. Jana, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3550–3553.

62. K. C. Majumdar, S. K. Samanta, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2119–2121.

63. H. Kakeya, R. Onose, H. Koshino, A. Yoshida, K. Kobayashi, S.-I. Kageyama, H. Osada, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3496–3497.

64. H. Kakeya, R. Onose, A. Yoshida, H. Koshino, H. Osada, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 829–831.

65. M. Shoji, S. Kishida, Y. Kodera, I. Shiina, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7205–7207.

66. C. Li, S. Bardhan, E. A. Pace, M.-C. Liang, T. D. Gilmore, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3267–3270.

67. C. Li, E. Lobkovsky, J. A. Porco, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484–10485.

68. S. C. Sinha, A. Sinha-Bagchi, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1447–1448.

69. L. Zeng, Q. Ye, N. H. Oberlies, G. Shi, Z.-M. Gu, K. He, J. L. McLaughlin, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275–306.

70. L. J. D'Souza, S. C. Sinha, S.-F. Lu, E. Keinan, S. C. Sinha, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5255–5262.

71. (a) B. T. Towne, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6022–6028; (b) S. C. Sinha, A. Sinha, S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014– 12015.

72. S. C. Sinha, E. Keinan, S. C. Sinha *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9076–9077.

73. J. L. Chiara, S. Martínez, M. Bernabé, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6488–6489.

74. H. Yoda, Y. Ujihara, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9225–9228.

75. K. C. Nicolaou, Y. He, K. C. Fong, W. H. Yoon, H.-S. Choi, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 63–66.

8 Ферменты в домино-реакциях

За годы эволюции природа разработала ферменты (энзимы), которые способны катализировать множество превращений с удивительным увеличением скорости реакций [1]. Более того, эти белки-ферменты в большинстве случаев демонстрируют высокую специфичность, обеспечивая энантиоселективное образование хиральных соединений. Поэтому не удивительно, что они десятилетиями используются как биокатализаторы в химическом синтезе в колбах. Кроме их синтетических преимуществ ферменты также выгодны с экономической и особенно экологической точек зрения, поскольку они являются возобновляемым ресурсом и в большинстве случаев обеспечивают биосовместимые условия реакций, что отвечает концепции «зеленой химии» [2].

Природа, однако, проводит не только простые одностадийные трансформации: используя комбинацию ферментов в так называемых мультиферментных комплексах, она осуществляет многостадийные синтетические процессы. Хорошо известным примером такого рода является биосинтез жирных кислот. Поэтому природу можно считать «изобретателем» домино-реакций. Обычно, как уже было описано ранее в этой книге, домино-процессы инициируются применением органического или неорганического реагента либо термическим или фотохимическим воздействием. Использование ферментов в колбе для инициирования домино-реакций является довольно новой разработкой. Один из первых примеров этого типа реакции датируется 1981 годом [3], хотя нужно заметить, что по счастливой случайности биохимически начатая домино-реакция наблюдалась как нежелательная побочная реакция уже в 1976 г. [4].

В последние годы благодаря возросшей доступности ферменты стали использоваться при разработке домино-реакций. Эта интересная область недавно была рассмотрена Фабером и сотр. в прекрасном обзоре [5]. В этой главе обсуждаются и классифицируются различные типы биокатализируемых домино-реакций (табл. 8.1).

Запущенные ферментом домино-реакции проходят по общей схеме. Сначала фермент модифицирует так называемую «триггерную» группу в исходном соединении, создавая реакционноспособную частицу, которая может претерпевать последующую домино-реакцию. В обсуждаемых

Таблица 8.1. Типы биокатализируемых домино-реакций

Ферментативная запускающая реакция	Результат запускающей реакции	Последующие стадии домино-процесса
окисление	образование диенофила	межмолекулярная реакция Дильса–Альдера
переэтерификация	образование активированного диена	межмолекулярная реакция Дильса–Альдера
гидролиз сложного эфира	освобождается электронодонорная группа	ретро-[2+2]-циклоприсоединение/фрагментация
гидролиэ сложного эфира	освобождается электронодонорная группа	фрагментация
гидролиз сложного эфира	освобождается электронодонорная группа	перегруппировка
гидролиз сложного эфира	освобождается нуклеофил ($-CO_2-$)	циклизация
гидролиз сложного эфира	освобождается нуклеофил (–OH)	циклизация
гидролиз эпоксида	освобождается нуклеофил (–OH)	циклизация

ниже примерах реакционноспособной группой, создаваемой на первой стадии, может быть диен или диенофил (последний генерируется, например, окислением аллильного спирта) либо отрицательно заряженный атом, возникающий при гидролизе сложного эфира или эпоксида, который увеличивает электронную плотность π-электронной системы или действует как нуклеофил. Соответственно, возникшие промежуточные соединения могут подвергаться дальнейшим трансформациям, которые могут состоять в нуклеофильном замещении, циклизации (например, циклоприсоединении Дильса–Альдера), фрагментации или перегруппировке.

В 1996 г. Вальдман и сотр. сообщили о первой успешной комбинации ферментативной и неферментативной трансформаций в домино-процессе [6]. Эти авторы описали реакцию, в которой функционализированные бицикло[2.2.2]октендионы были получены катализируемым тирозиназой (из *Agaricus bisporus*) окислением *пара*-замещенных фенолов, сопровождаемым реакцией Дильса–Альдера с алкеном или енольным эфиром как диенофилом. Обработка тирозиназой фенолов **8-1** и электронодонорных олефинов **8-4** в хлороформе в присутствии кислорода привела к бициклическим циклоаддуктам **8-5** и **8-6** с выходами от умеренных до хороших (схема 8.1). Можно считать, что на первой стадии фенол **8-1** гидроксилируется тирозиназой, генерируя катехоловый интермедиат **8-2**, который затем еще раз ферментативно окисляется в *о*-хинон **8-3**, содержащий высокоактивную группировку 1,3-бутадиена. Этот хинон и присутствующий диенофил **8-4** вступают в реакцию Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями.

Схема 8.1. Ферментативное окислительное генерирование диена, сопровождаемое реакцией Дильса–Альдера

В принципе в этом хемоферментативном домино-процессе могли бы образоваться четыре разных диастереомера, но анализ продуктов показал, что образуется в основном (а в некоторых случаях исключительно) *экзо*-диастереомер **8-5** с 1,3-замещением. Нужно заметить, что общий процесс протекает весьма медленно и требует до трех суток для завершения. Кроме того, не было замечено никакой асимметрической индукции, так что стадия присоединения, по-видимому, протекает без участия фермента.

Другим примером комбинации ферментативного процесса с циклоприсоединением является катализируемое липазой взаимодействие рацемического спирта **8-7** с эфиром фумаровой кислоты **8-8**, описанное группой Кита (схема 8.2) [7]. В результате были получены нерацемические 7-оксабицикло[2.2.1]гептены **8-10**, ценные промежуточные продукты в синтезе биологически важных природных соединений [8]. Интересным аспектом этой инициированной ферментом домино-реакции, использующей липазу из *Pseudomonas aeruginosa*, является тот факт, что при переэтерификации происходит частичное кинетическое расщепление рацемата. Промежуточный эфир (*R*)-**8-9** образуется с *ee* 70% и после внутримолекулярного циклоприсоединения дает продукты (2*R*)-*син*- и (2*R*)-*анти*-**8-10** со слегка повышенной величиной *ee* (по сравнению с (*R*)-**8-9**) в соотношении 3:2 и с выходом 25–36%. Недостатком этой реакции является продолжительность примерно 7–8 сут. Кроме циклоаддуктов были выделены нерацемический фурфуриловый спирт (*S*)-**8-7** и промежуточное соединение (*R*)-**8-9** с выходами 35–46% и 20–29% соответственно.

MeO2C–CH=CH–C(O)–O–C(=CH2)–OEt
8-8
Pseudomonas aeruginosa липаза (неочищенный раствор в ацетоне), ацетон, 30°C, 10 час

8-7 → [(*R*)-**8-9** (*ee* 70%)]

30 °C, 7–8 сут

(2*R*)-*син*-**8-10** (*ee* 78%–79%) + (2*R*)-*анти*-**8-10** (*ee* 75%–81%) + (*R*)-**8-9** (20–29%, *ee* 10%–68%) + (*S*)-**8-7** (35–46%, *ee* 73%–79%)

(25–36%, *син*/анти = 3:2)

Схема 8.2. Катализируемый липазой домино-процесс переэтерификация/реакция Дильса–Альдера с участием соединений (±)-**8-7** и **8-8**

Перегруппировки углеродного скелета часто приводят к продуктам неродственной и исключительной структуры, поэтому они представляют особый интерес для органического синтеза. Такие перегруппировки как часть домино-процесса также могут быть инициированы ферментами. При разработке новой стратегии синтеза паклитаксела, дитерпенового противоопухолевого агента [9], Ким и сотр. наблюдали неожиданную ферментативно индуцированную селективную дегидратацию и перегруппировку [10]. При обработке предшественника паклитаксела **8-11** липазой из *Rhizopus delemar* (RDL) в присутствии трихлоруксусного ангидрида генерировался трициклический дитерпен **8-12** вместо ожидавшегося эфира по гидроксильной группе в положении 13 (схема 8.3). Авторы предполагают, что элиминирование этой гидроксильной группы и депротонирование гидроксильной группы в положении 1 проходят согласованным образом, так что промежуточный трихлорацетат не образуется. Свидетельством в пользу предложенного механизма является стабильность отдельно приготовленного 13-трихлорацетата **8-11** в присутствии RDL, трихлоруксусной кислоты и триэтиламина в ТГФ. Интересно, что эта же ферментативная реакция, если ее проводить более длительное время, дает новый продукт **8-13**, который образуется второй дегидратациейи и с общим выходом 95%.

Использование ферментов для мягкого гидролиза сложных эфиров хорошо известно как удобный метод и может считаться стандартной

TCAA, RDL

H_2O

8-11

8-12

H_2O

8-13

TCAA = трихлоруксусный ангидрид
RDL = *Rhizopus delemar* липаза

Условия реакций
8-12: RDL, 6 экз. TCAA, THF, 1.5 ч, 73–95%.
8-13: RDL, 6 экз. TCAA, THF, 4–7 ч, 95%.

Схема 8.3. Ферментативная дегидратация и перегруппировка предшественника паклитаксела

методологией органического синтеза. В соответствии с этим можно ожидать, что такие ферментативные реакции расщепления сложных эфиров включались в домино-процессы. Действительно, ряд публикаций описывает инициируемые ферментом реакции фрагментации.

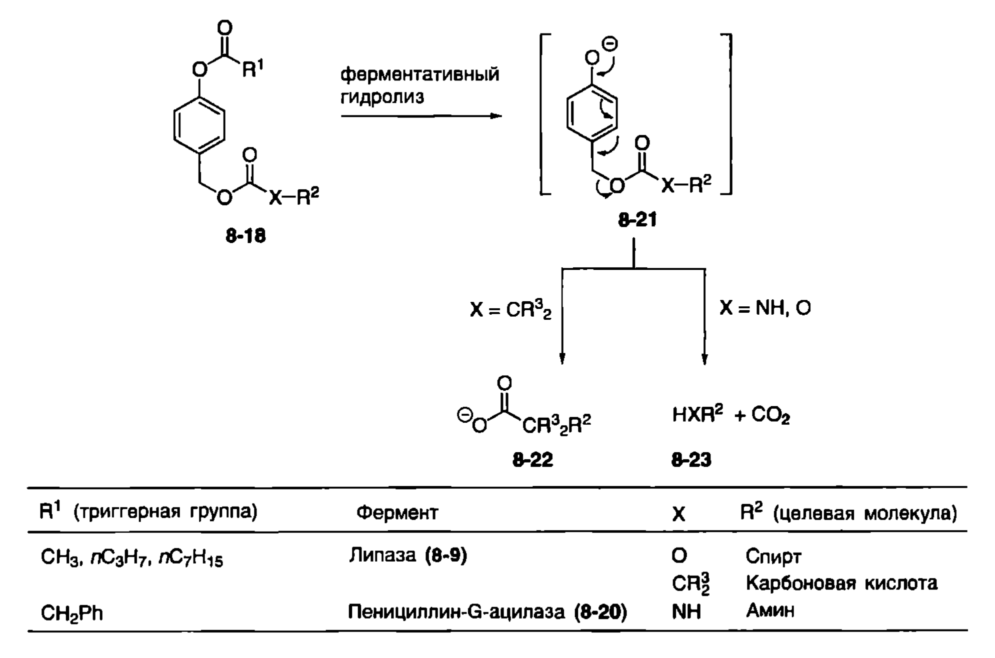
В 1982 г. группа Шапа продемонстрировала, что хемилюминесценция может быть индуцирована прибавлением основания к диоксетанам, имеющим фенольный заместитель [11]. При этом та же группа предложила метод, использующий арилэстеразу для катализа расщепления диоксетана с ацетоксинафтильным заместителем в водном буфере при обычной температуре [12]. Гидролиз ацетоксигруппы в производном **8-14** оксетана при использовании эстеразы печени свиньи освобождает нафтолят-анион **8-15**, в котором затем происходит реакция фрагментации, генерирующая метоксикарбонилнафтолят **8-16** и адамантанон с параллельной хемилюминесценцией (схема 8.4).

Комбинация катализируемого ферментом расщепления сложного эфира с фрагментацией ближайшего окружения представляет интерес для химии защитных групп. В этом направлении Вальдман и сотр. разработали новую защитную группу, *п*-ацетоксибензилоксикарбонильную, для аминной, гидроксильной и карбоксильной функций в процессе синтеза *N-Ras*-липопептидов [13]. После ферментативного отщепления ацетатной группы в субстрате **8-18** с помощью липазы **8-19** образовавшийся фенолят-анион **8-21** индуцирует (при подходящем pH) фрагментацию, ведущую к образованию хинонметида и высвобождению желаемого продукта **8-22** или **8-23** (схема 8.5). При этом в зависимости от природы реагирующей группы целевой молекулы снятие

эстераза печени свиньи
буфер pH 7.6
8-14
8-15
адамантанон (8-17) + свет +
8-16

Схема 8.4. Инициированная ферментативным гидролизом сложного эфира фрагментация диоксетана

защиты может проходить с декарбоксилированием или без него (амины, спирты и карбоновые кислоты соответственно). Другой полезной особенностью этой стратегии является возможность использования фенилацетатного эфира вместо ацетата, что позволяет проводить удаление защитной группы с высокой хемоселективностью, используя пенициллин-G-ацилазу (**8-20**).



R^1 (триггерная группа)	Фермент	X	R^2 (целевая молекула)
CH_3, nC_3H_7, nC_7H_{15}	Липаза (**8-9**)	O	Спирт
		CR^3_2	Карбоновая кислота
CH_2Ph	Пенициллин-G-ацилаза (**8-20**)	NH	Амин

Схема 8.5. Инициированное ферментом удаление защитных групп для аминов, спиртов и карбоновых кислот

эстераза печени свиньи
буфер pH 8, 30 °C

8-24a: R = Me
8-24b: R = Et
8-24c: R = *n*Pr

8-25

8-26

8-27a (количественно)
8-27b (количественно)
8-27c (75%, *ee* 28%)

Схема 8.6. Асимметрический гидролиз сложного эфира, сопровождаемый перегруппировкой Мейнвалда

Гидролиз сложного эфира служит также стартовым превращением для домино-реакции, представленной на схеме 8.6. В ней Ниваяма и сотр. наблюдали неожиданную перегруппировку ахиральных норборнендикарбоксилатов **8-24** с образованием хиральных производных с бицикло[3.1.0]-гексеновым скелетом **8-27** при ферментативном гидролизе эстеразой печени свиньи (PLE) [14]. Эта инициированная ферментом домино-реакция протекает через образование моноэфира **8-25**, в котором немедленно происходит перегруппировка Мейнвалда, дающая продукт **8-27** с почти количественным выходом через карбокатион **8-26**. Хотя энантиомерный избыток оказался только умеренным (*ee* 48% для R = CH_3 и 65% для R = Et), эта реакция позволяет получать интересные молекулы с тремя новыми асимметрическими центрами.

Наряду с индуцированием фрагментаций или перегруппировок образующиеся при ферментативном гидролизе карбоксилат-анионы могут также реагировать как нуклеофилы. Кун и Тамм использовали асимметрический гидролиз *мезо*-эпоксидиэфира **8-28** действием PLE для синтеза γ-лактона **8-31**, в котором образовавшийся карбоксилат-анион **8-29** атакует эпоксидный фрагмент по S_N2-типу (схема 8.7) [15]. Интересно, что после образования лактона **8-30** оставшаяся эфирная группировка занимает более доступную экваториальную позицию и становится также способной к гидролизу действием PLE с образованием кислоты **8-31** с выходом 72% и прекрасной энантиомерной чистотой (*ee* 96%).

Подобный домино-процесс, включающий раскрытие двух эпоксидных групп после ферментативного гидролиза сложного эфира, описали Робинсон и сотр. [16]. Обработка бисэпоксида **8-32** PLE в водном буфере при pH 7.5–8 привела к продукту **8-34** с выходом 70% после образования аниона **8-33** (схема 8.8).

Схема 8.7. Образование γ-лактона, инициированное ферментативно генерированным нуклеофилом ($-CO_2^-$)

В другом подходе гидроксильная группа, освобождающаяся при ферментативном гидролизе сложного эфира, может реагировать как нуклеофил. Синтез питиола (**8-37a**), феромона короеда вяза, который описали Фабер и сотр. [17], включает инициируемую ферментом реакцию смеси диастереомеров (±)-эпоксиэфира **8-35** при использовании иммобилизованного фермента (Novo SP 409) или цельных лиофилизованных клеток *Rhodococcus erythropolis* NCIMB 11540 (схема 8.9). Как интермедиат образуется энантиомерно чистый спирт **8-36** в результате кинетического расщепления смеси диастереомеров; нуклеофильное раскрытие эпоксидного цикла в спирте **8-36** приводит к диастереомерным тетрагидрофурановым производным, питиолу (**8-37a**) и **8-37b**, в виде разделимой смеси в соотношении 1:1.2 с выходом примерно 70%. Интересно, что имеется свидетельство участия биокатализатора в образовании фуранового цикла, поскольку в отсутствие фермента превращение выделенного спирта **8-36** в питиол **8-37** не происходит при pH 7, а только в основных условиях.

а) эстераза печени свиньи, фосфатный буфер pH 7.5–8, к.т., 1 ч.

Схема 8.8. Синтез трис-тетрагидрофуранового производного

Схема 8.9. Синтез тетрагидрофуранов

Группа Шена обнаружила домино-процесс, в котором после ферментативного расщепления гликозида происходит перегруппировка [18]. Обработка мультифлорозида **8-38** β-глюкозидазой в ацетатном буфере (схема 8.10) приводит к аналогам жасмолактона типа **8-39** с довольно низким выходом.

В дополнение к ферментативному гидролизу сложных эфиров имеется значительное количество примеров, в которых биокатализатором расщепляют эпоксидную группу. Как описала группа Фабера [19], реакция (±)-2,3-дизамещенного *цис*-хлоралкилэпоксида *rac*-**8-40** с бактериальной эпоксидгидролазой (BEH) приводит к образованию вицинального диола (2*R*,3*S*)-**8-41** (схема 8.11). Последний претерпевает спонтанную циклизацию, давая желаемый продукт (2*R*,3*R*)-**8-42** с *ee* 92% и выходом 76%. Эта же стратегия была использована с гомологичным соединением *rac*-**8-43**, которое дало тетрагидрофурановое производное (2*R*,3*R*)-**8-45** с *ee* 86% и выходом 79%.

Эта стратегия была использована для синтеза природных соединений панакситриола (**8-46**) и фалкаринола (**8-47**) [20], которые проявляют

Схема 8.10. Инициированная ферментом перегруппировка мультифлорозида **8-38**

Схема 8.11. Инициированная ферментом домино-реакция (±)-дизамещенного хлоралкилэпоксида

сильную нейротоксическую, противогрибковую и цитотоксическую активность [21] (схема 8.12).

При использовании штамма *Streptomyces* sp. FCC008 эпоксид *rac-цис*-**8-48** может быть превращен в продукт (2*R*,3*R*)-**8-50** с выходом 92%, *ee* 99% и *de* 95% (схема 8.13). Эпоксид **8-50** является одним из двух синтонов, необходимых для синтеза панакситриола (**8-46**).

Подобным образом, как показано группой Фарбера, каталитическая реакция бис-эпоксида привела к тетрагидрофурановым производным, содержащим четыре стереоцентра [22]. Так, обработка *цис,цис,мезо*-**8-51** эпоксидгидролазой *Rhodococcus* sp. CBS 717.73 дала предпочтительно тетрагидрофурановое производное **8-53a** с *ee* 94% и *de* 89%, в то время как использование иных биокатализаторов показало только низкую или умеренную стереоселективность (схема 8.14). Как промежуточное может быть принят диол **8-52**, причем для дальнейшего превращения путь **A** всегда предпочтителен.

Схема 8.12. Природные соединения панакситриол (**8-46**) и фалкаринол (**8-47**)

Схема 8.13. Синтез эпоксида **8-50** с использованием фермента

Необходимо заметить, что еще в 1993 г. Курт и сотр. исследовали ферментативную трансформацию бис-эпоксидов типа **8-51**, используя цитозольную эпоксидгидролазу из печени крысы. Однако в то время регио- и стереохимия полученных тетрагидрофурановых производных не была изучена.

Комбинацию ферментативного кинетического расщепления и внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера недавно описали Кита и сотр. [23].

Опыт	Биокатализатор	Выход, %[a]	*ee*, % **8-53**	*ee*, % **8-54**	**8-53**:**8-54**
1	*Rhodococcus ruber* DSM 44540	87	**a**: 51	–	>99:1
2	*Rhodococcus ruber* DSM 44539	56	**a**: 24	–	>99:1
3	*Rhodococcus equi* IFO 3730	40	**b**: 59	–	>99:1
4	*Mycobacterium paraffinicum* NCIMB 10420	38	**b**: 37	–	>99:1
5	*Rhodococcus* sp. CBS 717.73	84	**a**: 94	65	94:6

[a] Конверсия после 49 ч, вычисленная как сумма продуктов.

Схема 8.14. Катализируемая ферментом трансформация бис-эпоксида *цис,цис,мезо*-**8-51**

На первой стадии этого домино-процесса рацемические спирты (±)-**8-55** этерифицируются в присутствии липазы *Candida antarctica* (CALB) с использованием функционализированного алкенильного эфира **8-56** с образованием эфира (*R*)-**8-57**, который в последующей реакции Дильса–Альдера приводит к трициклу **8-58** с высокой энантиоселективностью (*ee* 95 и 91% соответственно) и выходом 81% (схема 8.15). Вместо эфира **8-56** может быть с таким же результатом использован и метиловый эфир. Специфической особенностью этого домино-процесса является возможнось проводить быструю рацемизацию медленно реагирующего энантиомера (*S*)-**8-55** с помощью рутениевого катализатора **8-59**. Этим путем может быть проведена полная трансформация рацемического субстрата (±)-**8-55** в почти энантиомерно чистые продукты с выходом 81%. Обычно в таких процессах кинетического расщепления выход ограничен <50%.

Кроме единственного фермента для проведения домино-процессов может также быть использован коктейль из нескольких биокатализаторов, при условии что эти ферменты не мешают друг другу. Этот подход был использован Скоттом и сотр. в синтезе прекоррина-5 (**8-61**) из δ-аминолевулиновой кислоты (ALA) **8-60** (схема 8.16) [24]. Была применена смесь восьми различных ферментов, включающая ALA-дегидратазу для образования порфобилиногена (PBG), а также PBG-деаминазу и косинтетазу для образования тетрациклического уропорфириногена III (**8-62**) как промежуточных. Прекоррин-5 (**8-61**) был получен с выходом 30% .

В совсем новом примере группа Кита предложила изящную комбинацию катализируемого липазой кинетического расщепления α-гидроксинитронов и 1,3-диполярного циклоприсоединения, которая была успешно применена для асимметрического полного синтеза (–)-розмаринецина [25].

Другим недавним развитием области ферментативных домино-реакций является восстановление галогенкетонов в энантиомерно чистые эпоксиды

Схема 8.15. Приготовление оптически активных полизамещенных окталинов катализируемой липазой домино-последовательностью этерификация/реакция Дильса–Альдера

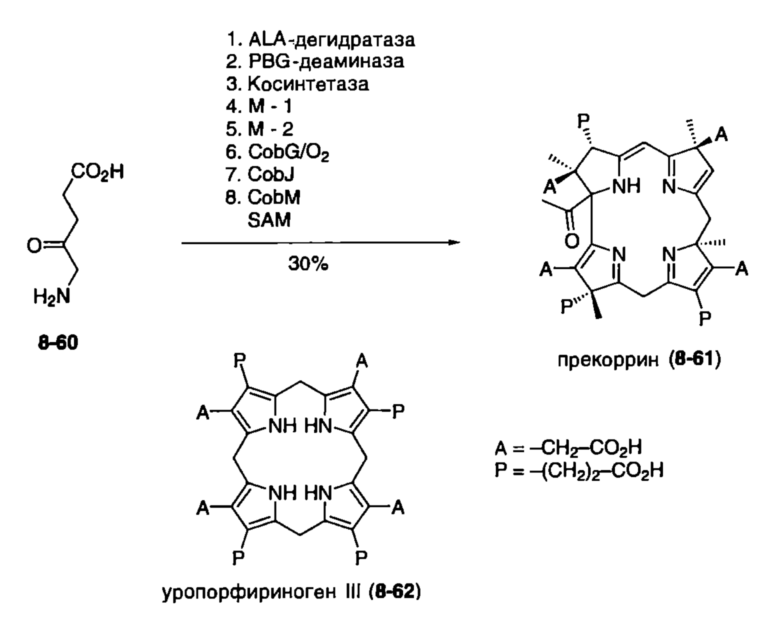


Схема 8.16. Мультиферментный коктейль для домино-синтеза прекоррина-5 (**8-61**)

биокаталитическим переносом водорода, которое было разработано Фабером, Борншойером и Кроутилом. Интересно, что эта реакция была проведена с цельными лиофилизованными микробными клетками при pH около 13. Использование выделенных ферментов не привело к успеху, так как они теряли активность в этих условиях [26].

Представленные в этой главе реакции ясно показывают, что запускаемые ферментами домино-реакции имеют большой потенциал в асимметрическом синтезе. Будущее покажет, станет ли эта методология общим методом, потому что планирование таких индуцированных ферментами домино-процессов не является тривиальной задачей. Тем не менее эта возникающая область, очевидно, имеет большой потенциал.

Литература

1. (a) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis,* (Eds.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**; (b) K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry,* Springer, Berlin, **2004**.
2. (a) J. H. Clark, *Green Chemistry* **1999**, *1,* 1–8; (b) J. H. Clark, P. Smith, *Innovations in Pharmaceutical Technology* **2005**, *16,* 94–97.
3. G. Bellucci, G. Berti, M. Ferretti, F. Marioni, F. Re, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *102,* 838–844.
4. K. Imai, S. Marumo, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *15,* 1211–1214.

5. S. F. Mayer, W. Kroutil, K. Faber, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30,* 332–339.
6. (a) G. H. Müller, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37,* 3833–3836;
(b) G. H. Müller, A. Lang, D. R. Seithel, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2513–2522.
7. (a) Y. Kita, T. Naka, M. Imanishi, S. Akai, Y. Takebe, M. Matsugi, *Chem. Commun.* **1998**, 1183–1184; (b) S. Akai, T. Naka, S. Omura, K. Tanimoto, M. Imanishi, Y. Takebe, M. Matsugi, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8,* 4255–4264.
8. Обзор см.: (a) P. Vogel, J. Cossy, J. Plumet, O. Arjona, *Tetrahedron* **1999**, *55,* 13521–13642;
(b) C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *53,* 14179–14233;
(c) M. Murakami, H. Igawa, *Chem. Commun.* **2002**, 390–391.
9. *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status* (Eds.: G. I. Georg, T. T. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas), *American Chemical Society,* Washington, DC, **1995**, ACS Symposium Series 538.
10. D. Lee, M.-J. Kim, *Org. Lett.* **1999**, *1,* 925– 927.
11. A. P. Schaap, S. D. Gagnon, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104,* 3504–3506.
12. A. P. Schaap, R. S. Handley, B. P. Giri, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28,* 935–938.
13. E. Naegele, M. Schelhaas, N. Kuder, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120,* 6889–6902.
14. S. Niwayama, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116,* 3290–3295.
15. T. Kuhn, C. Tamm, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30,* 693–696.
16. S. T. Russell, J. A. Robinson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 351–352.
17. M. Mischitz, A. Hackinger, I. Francesconi, K. Faber, *Tetrahedron* **1994**, *50,* 8661–8664.
18. Y.-C. Shen, C.-H. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34,* 1949–1950.
19. S. F. Mayer, A. Steinreiber, R. V. A. Orru, K. Faber, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4537–4542.
20. S. F. Mayer, A. Steinreiber, R. V. A. Orru, K. Faber, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 9115–9121.
21. H. Matsunaga, M. Katano, T. Saita, H. Yamamoto, M. Mori, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1994**, *33,* 291–297.
22. S. M. Glueck, W. M. F. Fabian, K. Faber, S. F. Mayer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10,* 3467–3478.
23. S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43,* 1407–1410.
24. A. I. Scott, *Synlett* **1994**, 871–883.
25. S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, S. Omura, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2005**, 2369–2371.
26. T. M. Poessl, B. Kosjek, U. Ellmer, C. C. Gruber, K. Edegger, K. Faber, P. Hildebrandt, U. T. Bornscheuer, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347,* 1827–1834.

9 Многокомпонентные реакции

Химические превращения, использующие более двух исходных соединений для построения структуры продукта, обычно называют многокомпонентными реакциями (MCR, МКР). Их можно рассматривать как подкласс домино-процессов, поскольку такие процессы обычно проводят, используя все субстраты в одном сосуде (one-pot) при близких условиях реакции, когда стадии превращения соединений разделены во времени, т. е. протекают «одна за другой». Смешивание сразу нескольких субстратов приводит не только к очень быстрому получению сложных молекул, но также обеспечивает возможность генерирования множества аналогов. Это разнообразие и легкая доступность большого числа соединений в сочетании с высокопроизводительной аппаратурой для скрининга делает МКР очень важным орудием современных исследований лекарств [1].

В связи со сказанным выше мы включили в эту книгу дополнительную главу, в которой рассматриваются вопросы, связанные с МКР. Совсем недавно были опубликованы прекрасная книга и много очень информативных обзоров, посвященных многокомпонентным превращениям [1a,b, 2], поэтому здесь будут представлены только общие аспекты и последние разработки, особенно МКР, основанные на изоцианидах.

В отношении классификации МКР в литературе часто различают три разных типа этих превращений:

- Тип I, когда все участвующие реакции обратимы.
- Тип II, когда большинство реакций обратимы, но конечный продукт образуется необратимо.
- Тип III, когда практически все реакции необратимы.

МКР типа I – это обычно реакции аминов, карбонильных соединений и слабых кислот. Поскольку все стадии такого процесса находятся в равновесии, продукты обычно образуются с низкой чистотой и низкими выходами. Однако если один из субстратов является бифункциональным соединением, то первоначально образующиеся продукты могут далее превращаться необратимым путем, например в гетероциклы (МКР типа II). Благодаря с этой конечной необратимой стадии равновесие смещается в сторону продукта.

Такие МКР часто приводят к чистым продуктам с практически количественными выходами. Аналогично в МКР с использованием изоцианидов также имеется необратимая стадия, поскольку углерод изоцианидного фрагмента формально окисляется до C^{IV}. Что касается МКР типа III, то в препаративной органической химии известны только несколько примеров подобных превращений, в то время как в природе таким путем образуется большинство соединений, участвующих в биохимических процессах [3]. Формально история МКР начинается с 1850 г.: с реакции Штрекера, представляющей собой способ получения α-аминонитрилов из аммиака, карбонильных соединений и HCN [4] (S-3CR). В результате дальнейшей разработки этой реакции в 1882 г. Ганч опубликовал синтез 1,4-дигидропиридинов из аминов, альдегидов и 1,3-дикарбонильных соединений (H-4CR) [5]. Через 35 лет, в 1917 г., Робинсону удалось осуществить полный синтез алкалоида тропинона с использованием трехкомпонентной стратегии, основанной на превращениях типа реакции Манниха (M-3CR) [6]. Фактически это было первое приложение МКР к синтезу природного соединения [7].

О первой МКР с участием изонитрилов (IMCR) было сообщено в 1921 г. в связи с реакцией Пассерини (P-3CR) [8], а впоследствии такие реакции приобрели все возрастающую значимость и широко освещались в ряде публикаций (их обсуждения см. ниже). Второй старейшей МКР, приводящей к аминокислотам (неприродным), является реакция Бухерера–Бергса (BB-4CR), впервые опубликованная в 1929 г. [9]. Этот тип превращения тесно связан с реакцией Штрекера, в которой CO_2 применяется в качестве четвертого компонента.

В последние годы химиками приняты на вооружение и успешно применяются в разных областях органической химии много новых МКР, включая присоединение по Михаэлю (инициирующее трехкомпонентную доминопоследовательность) [10], МКР, основанные на сочетании реакции Кнёвенагеля и гетеро-реакции Дильса–Альдера [11], радикальные цепные МКР [12], катализируемые переходными металлами МКР Посона–Кханда [13] а также МКР Петасиса [14].

Современные МКР с изонитрилами в качестве исходных соединений весьма универсальны в отношении их исполнения и доступности реагентов. Старейшая из них – трехкомпонентная реакция Пассерини (P-3CR) – это реакция между альдегидом **9-1**, кислотой **9-2** и изонитрилом **9-3**, приводящая за одну стадию к α-ацилоксикарбоксамидам **9-6** [8]. О механизме этой реакции шли долгие споры, принятое в настоящее время рациональное представление о возникновении наблюдаемых продуктов и примесей приведено на схеме 9.1. Реакция начинается с образования аддукта **9-4** в результате взаимодействия карбонильного соединения **9-1** и кислоты **9-2**. За этим немедленно следует атака атома кислорода карбонильной группы кислоты по атому углерода изонитрила **9-3** (см. на схеме 9.1 переходное состояние TS **9-5**), приводящая к образованию интермедиата **9-5**. Перегруппировка последнего приводит к конечному продукту **9-6** [1a]. На основе реакции Пассерини недавно был развит каталитический асимметрический синтез [15].

Схема 9.1. Предполагаемый механизм трехкомпонентной реакции Пассерини (P-3CR)

Группа Банфи и Гуанти сообщила о реакции Пассерини с применением N-защищенных α-аминоальдегидов **9-7**, хотя последние на сегодня используются редко [16]. Общий подход, показанный на схеме 9.2, включает образование продукта МКР **9-8** с последующим one-pot-снятием Boc-защиты и миграцией ацильной группы, что приводит к пептидоподобному соединению **9-9** с центральным фрагментом

Опыт	R^1	R^2	R^3	R^4CO_2H	9-8	dr	Выход, %
1	$PhCH_2$	H	Bn	$PhCH_2CO_2H$	a	67:33	81
2	Me	H	*c*Hx	*p*MePhCO$_2$H	b	67:33	80
3	*i*Pr	H	MeO_2CCH_2	(*Z*)-Gly	c	80:40	77
4	–(CH$_2$)$_3$–		*t*Bu	$PhCH_2CO_2H$	d	65:35	94

Схема 9.2. Конденсация Пассерини с участием защищенных α-аминоальдегидов

α-гидрокси-β-аминокислоты (схема 9.2). Интересно, что такие соединения использовались в синтезе ингибиторов ферментов [17]. Следует добавить, что окисленные соединения **9-10** даже более привлекательны, поскольку они подобны промежуточному состоянию протеазы [18].

Это превращение имеет широкую область применения, и при использовании в качестве исходных высших функционализированных карбоновых кислот и/или изонитрилов могут быть легко получены высшие олигопептиды [19]. Единственным недостатком является умеренная диастереоселективность (приблизительно 2:1).

Дёмлинг и сотр. описали интересные новые варианты трехкомпонентной реакции Пассерини. Взаимодействие арилглиоксалей **9-11**, изонитрилов **9-12** и α-диэтоксифосфорилалкановых кислот **9-13** приводит к продуктам **9-14**, которые при обработке LiBr и Et_3N циклизуются в one-pot-процессе. Эти авторы получили замещенные бутенолиды **9-15** с выходами от средних до высоких (схема 9.3) [20]. Бутенолидный фрагмент имеется в некоторых биологически активных природных соединениях, включая кардиотонические дигитоксины [21] и противогрибковый инкрустопорин [22].

Ранее та же группа синтезировала макроциклы, использовав реакцию Пассерини и последующий метатезис с замыканием цикла [23], однако при последней циклизации всегда получались низкие выходы.

Следует упомянуть, что реакция Пассерини была использована также группой Маркаккини для получения β-лактамов [24], оксазолов [25] и фуранов [26]. Применение этого процесса в качестве одной из основных стадий синтеза дало доступ к получению природных соединений. Хорошими примерами являются синтез Армстронгом азиномицина [27] и Шмидтом эуристатина А [28].

Возможно, наиболее известной МКР является четырех(или более)компонентная конденсация Уги (U-4CR) [29]. Первое сообщение об этой реакции в 1959 г. описывает конверсию карбонильных соединений **9-16**, аминов **9-17**, различных кислот **9-19** и изонитрилов **9-21**, причем конечный продукт **9-24** имеет структуру, подобную пептидам. Довольно упрощенный механизм U-4CR представлен на схеме 9.4.

На первой стадии происходит конденсация оксо-компонента **9-16** с амином **9-17**. Протонирование полученного имина **9-18** кислотой **9-19** генерирует высокоэлектрофильную иминиевую соль **9-20**, которая на следующей стадии присоединяется к изонитрилу **9-21** с образованием интермедиата **9-22**. Этот так называемый α-аддукт является очень сильным ацилирующим агентом. Соответственно, им немедленно ацилируется группа NHR^2 и через соединение **9-23** образуется устойчивый продукт **9-24**.

Разнообразие продуктов, получаемых с помощью МКР Уги, связано с большим количеством доступных кислот и аминов, которые могут быть использованы в этом превращении. Особым случаем является реакция альдегида **9-26** и изонитрила **9-28** с α-аминокислотой **9-25** в нуклеофильном растворителе HX **9-30** (схема 9.5). Снова первоначально образуется иминиевый ион **9-27**, который приводит к α-аддукту **9-29**. Последний

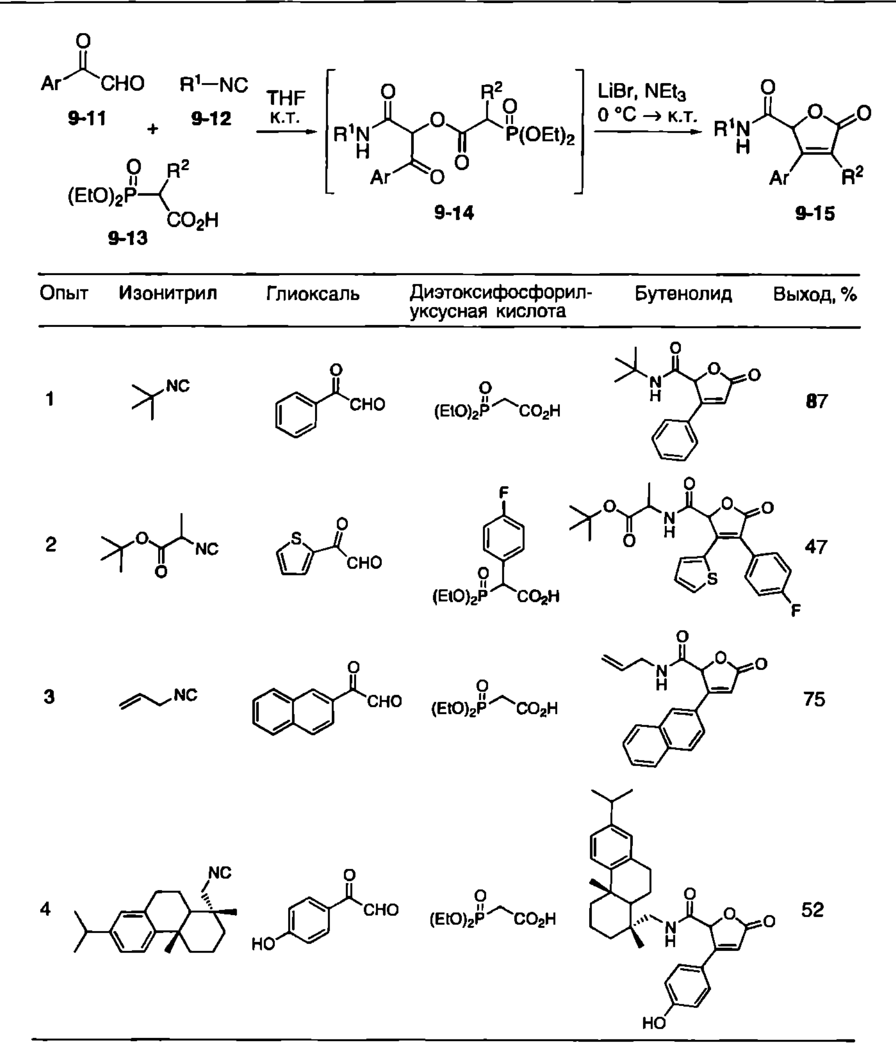


Схема 9.3. Примеры синтеза бутенолидов трехкомпонентной реакцией Пассерини

не перегруппировывается, как обычно, а его лактонный фрагмент атакуется растворителем НХ **9-30**. Такой процесс можно использовать для синтеза производных аминодикарбоновых кислот типа **9-31** [3, 30].

Кроме того, Ким и сотр. показали, что подобным путем с применением аминокислоты гомосерина с незащищенной гидроксильной функцией можно синтезировать α-аминобутиролактоны [31]. В более ранней публикации той же группы сообщается о синтезе производных морфолин-2-она **9-37** (схема 9.6) [32]. В этом случае в качестве бифункционального соединения реагирует димер гликолевого альдегида **9-32**, взаимодействие которого с α-аминокислотами **9-33** приводит к иминиевым ионам **9-34**, а последние

Схема 9.4. Упрощенный механизм четырехкомпонентной реакции Уги с участием карбоновых кислот

Схема 9.5. Классическая четырехкомпонентная реакция Уги-4КР на основе α-аминокислот

затем реагируют с изонитрилами **9-35** с образованием α-аддуктов **9-36**. Последующее внутримолекулярное ацилирование свободной гидроксигруппы приводит к продуктам **9-37**.

Процесс не ограничен ациклическими аминокислотами, циклические соединения, например производные пролина и пипеколиновой кислоты, также могут использоваться, хотя в этих случаях образуются более сложные гетеробициклические соединения.

Уги и Дёмлинг показали, что U-4CR можно также комбинировать с другими МКР, создавая последовательности, которые включают до девяти различных субстратов [33]. Примером такого подхода является комбинация

8 примеров: выход 30–90%, *dr* = 1.2:1–4.3:1

Схема 9.6. Синтез производных морфолина

Схема 9.7. Комбинация реакций Азингера (A-4CR) и Уги (U-4CR), соответствующая семикомпонентной реакции

четырехкомпонентной реакции Уги с до сих пор не упоминавшейся реакцией Азингера (А-3CR или А-4CR). Последняя позволяет получать тиазолины из аммиака, карбонильных соединений и сульфидов [34]. Как показано на схеме 9.7, смесь α-бромизомасляного альдегида, изомасляного альдегида, гидросульфида натрия и аммиака дает имин **9-38**, реакция которого с *трет*-бутилизонитрилом, метанолом и CO_2 приводит к конечному продукту **9-39** [35].

Комбинация реакций Манниха (M-3CR) и Уги (U-4CR) представлена на схеме 9.8. В результате взаимодействия диметиламина, формальдегида и изомасляного альдегида был получен α-аминоальдегид **9-40**, который обработкой валином, метилизонитрилом и метанолом был превращен в ожидаемый продукт **9-41** [3]. Таким образом, сочетание трех- и четырехкомпонентной реакций является не семи-, а шестикомпонентным процессом (7C-6CR).

Известны также другие варианты, например комбинация реакций Уги U-5C-4CR и U-4CR, приводящая к U-9C-7CR, или комбинация реакций Уги (U-4CR) и Пассерини (P-3CR), создающая процесс 7C-6CR [3, 36]. Однако ясно, что эти подходы имеют ограничения, поскольку в «высших МКР» чаще могут протекать конкурирующие реакции, так что образование нежелательных побочных продуктов заранее предопределено. В некоторых

Me2NH CH2O + CHO → M-3CR → [Me2N CHO] 9-40 → H2N CO2H, MeOH, MeNC, U-4CR → 9-41

Схема 9.8. Комбинация реакций Манниха (M-3CR) и Уги (U-4CR)

9-42 → PMe_3, MeOH, 0 °C → 9-43 → далее R^1CO_2H и R^2–NC, −78 °C → к.т. → 9-44

Схема 9.9. Комбинация реакция Штаудингер/аза-реакция Виттига/реакция Уги (SAWU-3CR) в процессе синтеза N-гетероциклов

случаях может помочь добавление катализатора, ускоряющего отдельные превращения в этих домино-процессах. [3]

Известны также работы, в которых описываются комбинации реакции Уги с обычными превращениями. Торроба и сотр. отмечали, что хинолин-2-(1*H*)-оны могут быть получены с помощью one-pot-процесса U-4CR/внутримолекулярная конденсация Кнёвенагеля [37], в то время как интересные гетероциклические соединения, содержащие β-лактамный и тиазольный фрагменты, доступны благодаря использованию открытой группой Дёмлинга высокоэффективной последовательности U-3CR/циклизация, инициируемая присоединением по Михаэлю/элиминирование [38]. В другом новейшем домино-процессе комбинируются восстановление по Штаудингеру, аза-реакция Виттига и трехкомпонентная реакция Уги (SAWU-3CR) (схема 9.9) [39].

В этой последовательности реакций, осуществленной Оверклифтом, ван Бомом и сотр., используются субстраты типа **9-42**, содержащие как азидную, так и альдегидную функции. Обработка азидоальдегида **9-42** PMe_3 в MeOH при комнатной температуре приводит через промежуточный фосфазен к циклическому имину **9-43**. В результате последующего прибавления кислоты и изонитрила получаются продукты **9-44**. По этой схеме из энантиомерно чистых азидоальдегида **9-45** и азидоспирта **9-48** (полученных из углеводов) были синтезированы соответствующие производные морфолина **9-46** и **9-47**, а также производные пипеколиновой кислоты **9-49** и **9-50** (схема 9.10). В описанных случаях конечные продукты выделяли в виде единственных диастереомеров с выходами от 46 до 78%.

Схема 9.10. Амиды на основе морфолина и пипеколина, полученные с помощью процесса SAWU-3CR

Следует отметить, что группой Мартенса тоже были синтезированы производные пипеколиновой кислоты, хотя в использованном для этого подходе на основе трехкомпонентной реакции Уги в качестве исходных применялись предварительно полученные имины [40].

В других недавних сообщениях о мультикомпонентных процессах Уги описывается получение лактамов с различным размером цикла. Например, Вессйохан и Рюйтер [41] опубликовали некоторые интересные результаты об основанном на реакции Уги построении макроцикла из бифункциональных исходных соединений, а группа Банфи описала синтез новых девятичленных лактамов, содержащих *цис*-С=С-связь [42]. Образование этих соединений достигнуто благодаря использованию в реакции Уги ненасыщенных субстратов, которые являются идеальными предшественниками для последующей стадии метатезиса с замыканием цикла. Согласно сообщению группы Халма, можно также синтезировать γ-лактамы с использованием в U-4CR N-Boc-защищенных альдегидов с последующими удалением Boc-группы и промотируемой основанием циклизацией (стратегия реакция Уги/снятие Boc-группы/циклизация) [43]. Кеннеди и сотр. использовали до некоторой степени родственный подход для получения 2,5-дикетопиперазинов и 1,4-бензодиазепин-2,5-дионов [44]. Такие типы структур интересны с фармакологической точки зрения, поскольку они используются при формировании нескольких современных поколений комбинаторных библиотек [45]. Кеннеди и сотр. применили так называемый «связанный со смолой конвертируемый карбонатом» изонитрил **9-54** [43, 46]. Последний был получен обработкой оксазолина **9-51** *н*-BuLi и последующим ацилированием образовавшегося изонитрила **9-52** связанным со смолой хлоркарбонатом **9-53**. Эта методика является удобным и безопасным путем получения ядовитых и отвратительно пахнущих изонитрилов.

Реагенты и условия: а) 10 экв. $R^2CH_2NH_2$, 10 экв. R^1CHO, 10 экв. Boc-D,L-аминокислоты, F_3CCH_2OH, молекулярные сита 4 Å, CH_2Cl_2, к.т.;
б) то же, что а), но с 10 экв. NR^3-антраниловых кислот в ТГФ; в) 2 экв. KOBu-*t*, ТГФ, к.т.; г) 1.2 экв. NaOMe, ТГФ, к.т.; д) 70/30 гексафторизопропанол, ТФУ, к.т.;
е) Silicycle TMA-carbonate, ТГФ; ж) Silicycle isocyanate-3, ТГФ, 16 ч.

Схема 9.11. Синтез 2,5-дикетопиперазинов **9-57** и 1,4-бензодиазепин-2,5-дионов **9-58** с помощью четырехкомпонентной реакции Уги

Для получения 2,5-дикетопиперазинов **9-57** и 1,4-бензодиазепин-2,5-дионов **9-58** изонитрил 9-54 обрабатывался в условиях, указанных на схеме 9.11, альдегидом и аминокислотой или альдегидом и антраниловой кислотой, что привело к образованию соединений **9-55** или **9-56**. Дальнейшие превращения включают снятие со смолы с помощью KOBu-*t* образовавшихся N-ацилоксазолидонов и их обработку NaOMe для получения соответствующих эфиров, которые далее циклизуются в кислотных условиях с образованием целевых продуктов **9-57** и **9-58**.

Шихан и сотр. [47] также синтезировали новое изонитрильное производное, которое использовалось в четырехкомпонентной реакции Уги для получения нековалентных ингибиторов фактора Ха, ключевого элемента процесса свертывания крови [48].

Группа Мартенса [49] и независимо группа Дёмлинга [50] применили МКР Уги в качестве ключевой реакции в синтезе так называемых пептидных нуклеиновых кислот (PNA) [51]. Эти соединения представляют интерес и для диагностики, и для лечения [52]. Пример подхода группы Дёмлинга приведен на схеме 9.12. Соединение **9-63** просто осаждается при

Схема 9.12. Синтез пептидных нуклеиновых кислот с помощью четырехкомпонентной реакции Уги

Схема 9.13. Синтез мотупорина (**9-69**) с помощью четырехкомпонентной реакции Уги

перемешивании четырех субстратов **9-59**, **9-60**, **9-61** и **9-62**. Однако этот метод позволяет также синтезировать полимерные PNA.

Прямое и удобное применение реакции Уги для синтеза природных соединений продемонстрировали Бауер и Армстронг [53]. Эти авторы, использовав данную реакцию, из кислоты **9-64**, альдегида **9-65**, метиламина и изонитрила **9-66** через соединение **9-67** получили продукт **9-68** – интермедиат в синтезе мотупорина (**9-69**), сложного ингибитора протеинфосфатазы (схема 9.13).

Схема 9.14. Образование соединений **9-75** и предполагаемые интермедиаты

Кроме МКР Уги известны некоторые другие новые мультикомпонентные процессы, в которых в качестве центральных субстратов используются изонитрилы. Эль Каим и сотр. описали МКР между нитросоединениями, изонитрилами и ацилирующим агентом, таким как уксусный ангидрид [54]. Полученные α-оксиминоамиды **9-75** образуются, вероятно, через промежуточные соединения **9-72** и **9-74** (схема 9.14).

Ацилирование нитроната **9-71** приводит к иминиевой соли **9-72**, которая при добавлении изонитрила образует катион **9-73**. Последующие миграции двух ацильных групп приводят к продукту **9-75** через соединение **9-74**. Лучшие результаты были получены при использовании аллильных нитропроизводных, поскольку они могут образовывать соответствующие еноляты в присутствии Et_3N. Алифатические нитросоединения тоже могут применяться, но в этих случаях необходимо использовать более основный DBU.

Почти случайно Бьенайме и Бузид обнаружили, что гетероциклические амидины **9-76**, как и 2-аминопиридины и 2-аминопиримидины, могут участвовать в трехкомпонентной катализируемой кислотой реакции с альдегидами и изонитрилами с образованием 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридинов, а также соответствующих пиримидинов и родственных соединений **9-78** (схема 9.15) [55]. В этой реакции могут успешно использоваться электроноизбыточные или электронодефицитные (гетеро)ароматические и даже стерически затрудненные алифатические альдегиды. Разумное объяснение образования продуктов **9-78** состоит в том, что происходит несогласованное [4+1]-циклоприсоединение изонитрила и промежуточного иминиевого иона **9-77** с последующим [1,3]-гидридным сдвигом.

Группой Чжу разработан целый ряд мощных МКР, основанных на изонитрилах. Варьированием строения исходных соединений и небольшим изменением условий реакции эта группа смогла селективно получить различные гетероциклические структуры. Например, нагревание в метаноле смеси альдегида, амина и изоцианоацетамида **9-80** позволило получить исключительно 5-аминооксазолы **9-82** (схема 9.16) [56]. Можно предположить,

5% $HClO_4$ в MeOH к.т.

9-76, R^2CHO, R^3NC, 9-77, 9-78

Примеры соединений **9-78**:

a: 98%

b: 96%

c: 86%

d: 82%

e: 93%

f: 86%

Схема 9.15. МКР с участием амидинов в качестве исходных соединений

1.2 экв. R^1CHO + 1.3 экв. R^2NH_2

MeOH к.т.

9-79

1.0 экв. 9-80

9-81

9-82

Примеры соединений **9-82**:

a: 68%

b: 60%

c: 90%

Схема 9.16. Синтез оксазолов

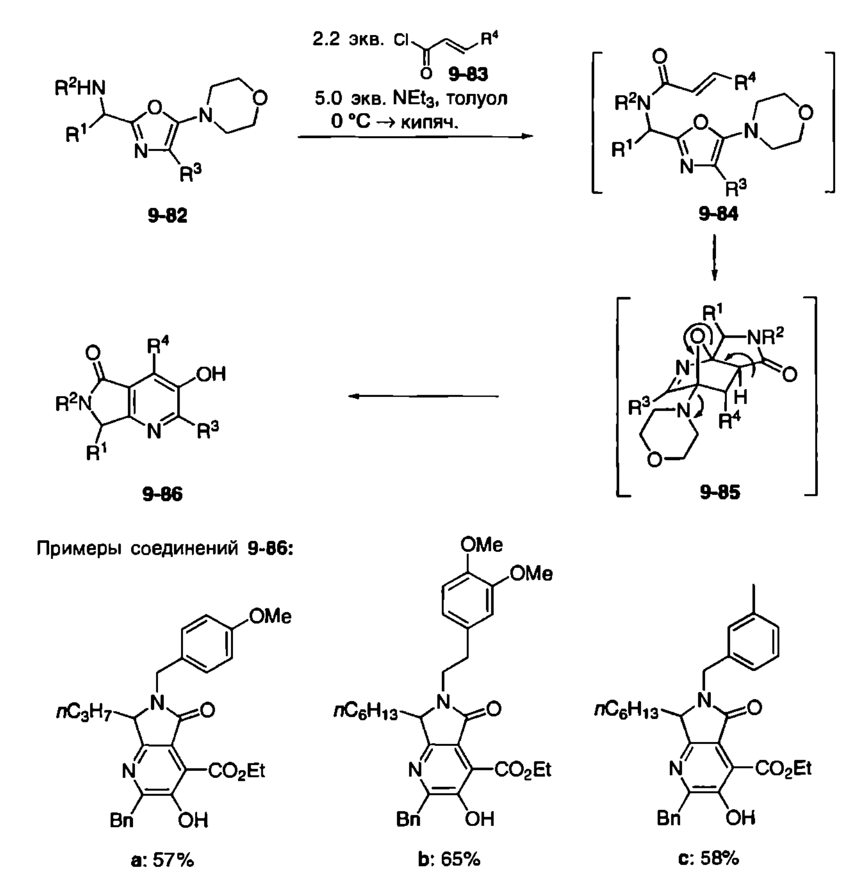


Схема 9.17. Домино-процесс образование амида/гетеро-реакция Дильса–Альдера/циклореверсия по Михаэлю, приводящий к пирролопиридинам **9-86**

что при образовании продуктов **9-82** интермедиатами служат имины **9-79**, а также аддукты **9-81**.

Более того, оксазолы **9-82**, несущие вторичную аминогруппу, могут быть превращены в пирроло[3,4-*b*]пиридины **9-86** реакцией с соответствующими хлорангидридами в тройном домино-процессе, включающем образование амида, гетеро-реакцию Дильса–Альдера и циклореверсию по ретро-реакции Михаэля через интермедиаты **9-84** и **9-85** (схема 9.17). Пирроло[3,4-*b*]пиридины могут быть получены даже с более высокими выходами, если вся последовательность проводится как четырехкомпонентный синтез в толуоле. В этом случае следует добавлять 1.5 экв. NH_4Cl для образования промежуточных оксазолов [56b].

Кроме того, при использовании электронодефицитных аллиламинов с альдегидами и изоцианоацетамидами могут быть синтезированы пирролопиримидины с кислородным мостиком [57]. Эти продукты можно

8 примеров: выход 43–75%

Схема 9.18. Трехкомпонентный синтез фуро[2,3-*c*]хинолинов **9-88**

превратить в пирролопиридины добавлением к реакционной массе ТФУ при –78 °C.

При использовании производных анилина **9-87** с алкинильным заместителем, альдегидов и изонитрилов **9-80** были получены фуро[2,3-*c*]хинолины **9-88** (схема 9.18) [58]. В данном случае также предполагается промежуточное образование оксазола, участвующего в комбинации прямой и ретро-реакций Дильса–Альдера с последующим окислением кислородом воздуха.

Другие интересные мультикомпонентные последовательности с применением изонитрилов были разработаны Наиром и сотр. В недавней работе эта группа использовала нуклеофильную природу изонитрильного атома углерода, что позволило осуществить присоединение изонитрила по тройной связи диметилацетилендикарбоксилата (DMAD) по типу реакции Михаэля (схема 9.19) [59]. В результате этого присоединения образуется

Схема 9-19. Синтез аминопирролов

R–N̄=C + CO₂Me≡CO₂Me (9-90) → [4-гидроксикумарин 9-95; бензол, 80 °C; 68%] → 9-96

9 примеров: R = *t*Bu: 65–98% выход
R = *c*Hx: 49–80% выход

Схема 9.20. Синтез конденсированных производных пиранокумарина

1,3-диполь **9-91**, который реагирует с N-тозилиминами **9-92**, присутствующими в реакционной смеси, с образованием нестабильного иминолактама **9-93**. Последний далее подвергается [1,5]-гидридному сдвигу с образованием выделяемых аминопирролов **9-94** и циклогексилизонитрила (**9-89**); в этом процессе могут также использоваться замещенные фенилтозилимины и *трет*-бутилизонитрил.

В рассматриваемом процессе могут также использоваться хинонимины, но в этом случае конечными продуктами являются иминолактамы **9-93**, поскольку не может происходить процесс ароматизации [59]. Совершенно иной механизм предлагается при использовании в качестве исходных веществ вместе с изонитрилами и DMAD (**9-90**) метиленактивных соединений, таких как 4-гидроксикумарин (**9-95**) (схема 9.20). Первые стадии идентичны, но далее предполагается образование в качестве интермедиатов кетениминов, которые на последней стадии циклизуются через их таутомер с образованием производных пиранокумарина **9-96** [60].

Для присоединения к алкинам типа DMAD (**9-90**) кроме изонитрилов Наир и сотр. использовали также карбены, что приводило к 1,3-диполям, которые могут улавливаться в формальном 1,3-диполярном циклоприсоединении (схема 9.21) [61]. Так, диметоксикарбен **9-99**, генерируемый *in situ* термолизом соединения **9-98**, реагирует с DMAD (**9-90**), образуя диполь **9-100**, который присоединяется к альдегиду **9-97** или кетону. В качестве конечных продуктов с хорошими выходами получаются дигидрофураны **9-101**.

Беллер и сотр. описали очень полезную 4-КР, в которой сначала из двух молекул альдегида и одной молекулы амида в присутствии Ac_2O и каталитических количеств *p*-$TsOH \cdot H_2O$ в качестве интермедиатов генерируются 1-ациламино-1,3-бутадиены **9-104** (схема 9.22) [62].

Образование бутадиенов **9-104** происходит через несколько равновесных стадий, но было показано, что процесс высокоэффективен, если в реакционной среде присутствуют диенофилы, такие как малеинимиды **9-103**, ацетилендикарбоксилаты **9-105**, малеиновый ангидрид (**9-107**) или акрилонитрил (**9-108**). Так, образующиеся бутадиены **9-104** улавливаются в [4+2]-циклоприсоединении, и тем самым равновесия смещаются в сторону

a: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$ (85%)
b: $R^1 = R^2$ = бензо, $R^3 = H$ (90%)
c: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Cl$ (75%)

Схема 9.21. Синтез дигидрофуранов **9-101**

продукта. Циклоаддукты **9-102**, **9-106**, **9-109** и **9-110** образуются с высокой диастереоселективностью и с выходами от хороших до прекрасных.

Классическим мультикомпонентным процессом без участия изонитрилов является синтез дигидропиримидинов по Биджинелли из β-кетоэфиров, альдегидов и мочевины или тиомочевины [63]. Об этом превращении впервые было сообщено в 1893 г. [64], но в начале XX в. оно было несколько забыто. Однако в настоящее время это одна из наиболее «горячих тем», что подчеркивается в ряде современных публикаций. Одним из интересных направлений исследований в этой области является дизайн новых катализаторов, которые позволяют проводить процесс в более мягких условиях и получать более высокие выходы по сравнению с первоначальной описанной Биджинелли версией реакции, осуществляемой в присутствии протонных кислот. Наряду с «нормальными» кислотами Льюиса, такими как трифлаты $Bi(OTf)_3$ [65], $Cu(OTf)_2$ [66], $Sr(OTf)_3$ [67], $Yb(OTf)_3$ [68], галогениды $MgCl_2$ [69], $BiCl_3$ [70], $CuCl_2{\cdot}6H_2O$ [71], $FeCl_3{\cdot}6H_2O$ [72], $ZnCl_2$ [73], $CeCl_3$ [74], $RuCl_3$ [75], VCl_3 [76], $LaCl_3{\cdot}7H_2O$ [77], LiBr [78], $InCl_3$ [79], $InBr_3$ [80], SmI_2 [81], TMSCl [82], TMSI [83] или соли металлов с другими анионами – $Bi(NO_3)_3{\cdot}5H_2O$ [84], $Mn(OAc)_3{\cdot}5H_2O$ [85], $LiClO_4$ [86], используются также некоторые «экзотические» каталитические системы, такие как комплекс полианилина с бисмоклитом (BiOCl) [87], нанокомпозиты аэрогель SiO_2–оксид железа [88] и ионные жидкости [89]. Кроме того, как сообщили, например, Каппе [90] и Стефани [91], а также Мирза-Агаян [92], скорость и выход реакции Биджинелли существенно повышаются под действием микроволнового

Схема 9.22. Улавливание 1-ациламино-1,3-бутадиенов в реакции Дильса–Альдера

облучения, а Женнер недавно изучил влияние высокого давления на этот многокомпонентный процесс [93].

В 1997 г. механизм реакции Биджинелли, который был предметом дискуссий, повторно изучил Каппе, использовавший спектроскопию ЯМР ^{1}H и опыты с применением ловушек нестабильных частиц [94], в результате чего рассматриваемый процесс получил общепринятую современную интерпретацию (см. схему 9.23). Предполагается, что ключевым интермедиатом является N-ацилиминиевый ион **9-112**, который образуется при катализируемой кислотой реакции альдегида с мочевиной или тиомочевиной через полуаминаль **9-111**. Перехват иона **9-112** енольной формой 1,3-дикарбонильного соединения **9-113** дает открытоцепной уреид **9-114**, который циклизуется в гексагидропиримидин **9-115**. Последующее отщепление молекулы воды приводит к конечному продукту **9-116**.

Схема 9.23. Механизм многокомпонентной реакции Биджинелли

Ренессанс МКР Биджинелли связан с получением производных пиримидина, проявляющих заметную фармакологическую активность. Широкий спектр эффектов, включая противовирусную, противоопухолевую, антибактериальную, противовоспалительную а также антигипертензивную активность, приписан частично восстановленным производным пиримидина [96], таким как **9-117** и **9-118** (антигипертензивные агенты) [97] и **9-119** (селективный антагонист α_{1a}-адренорецептора) [98] (схема 9.24). Недавно область применения этих фармакофоров была расширена благодаря обнаружению производного 4-(3-гидроксифенил)пиримидин-2-тиона **9-120**, известного как монастрол [98], новой проникающей в клетки перспективной молекулы для разработки новых противораковых лекарств. Оказалось, что монастрол специфически влияет на деление клеток (митоз) по новому механизму, который не включает тубулин как мишень. Установлено, что активность соединения **9-120** состоит в специфическом и обратимом ингибировании подвижности митотического кинезина Eg5 – белка, промотирующего стадию биполярности веретена в хромосомах [98].

Неудивительно, что синтезу монастрола (**9-120**) и его аналогов посвящены многие новейшие сообщения, в частности групп Босе [99] и Дондони [100]. Последняя исследовательская группа осуществила сборку С-гликозилированного аналога монастрола **9-124** реакцией производного сахара **9-121**, альдегида **9-122** и тиомочевины в присутствии $Yb(OTf)_3$ (схема 9.25). Таким путем с выходом 66% было получено бензилированное соединение **9-123** в виде разделимой смеси 2:1 диастереомеров. Последующее дебензилирование

SQ 32926 (**9-117**)

SQ 32547 (**9-118**)

9-119

монастрол (**9-120**)

Схема 9.24. Примеры биологически активных продуктов реакции Биджинелли

9-121 + **9-122**; 3.0 экв. тиомочевина; 0.5 экв. $Yb(OTf)_3$, кипяч., 66%

BCl_3, CH_2Cl_2, –70 °C → 0 °C

9-123: R = Bn, *dr* = 2:1 (могут быть разделены)

9-124: R = H, (*S*)-**a**: 75%, (*R*)-**b**: 75%

Схема 9.25. Синтез С-гликозилированного производного монастрола **9-124**

дало желаемые продукты (*S*)-**9-124a** и (*R*)-**9-124b** соответственно. Преимуществом этих соединений является повышенная растворимость в воде, причем сахарный фрагмент может также положительно влиять на биоактивность [101]. Эти недавние исследования показали также, что конфигурация стереогенного центра в пиримидиновом кольце важна для биохимического потенциала монастрола [102].

Пиримидиновый скелет обнаружен и в некоторых природных соединениях морского происхождения, обладающих интересной биологической активностью [103]. Среди наиболее примечательных из них – крамбесцидиновые (**9-125**) [104] и бацелладиновые (**9-126**) [105] алкалоиды, которые проявляют

a: птиломикалин A: $R^1 = R^2 = R^3 = H$, n = 10
b: крамбесцидин 800: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \alpha$-OH, n = 10
c: крамбесцидин 816: $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = \alpha$-OH, n = 10
d: крамбесцидин 844: $R^1 = R^3 = OH$, $R^2 = H$, n = 13
e: селеромикалин: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = \beta$-OH, n = 10

бацелладин B (**9-126a**)

бацелладин D (**9-126b**)

Схема 9.26. Представители крамбесцидиновых и бацелладиновых алкалоидов

выраженную биологическую активность (схема 9.26). Так, бацелладины A и B являются многообещающими соединениями для лечения СПИДа, поскольку они ингибируют связывание белка оболочки ВИЧ gp-120 клетками CD4 человека [105a].

Оверман и сотр. синтезировали крамбесцидиновые [106] и бацелладиновые алкалоиды [107], а также упрощенные аналоги [108], используя внутримолекулярную конденсацию Биджинелли [109]. В недавней работе [110] описан синтез (–)-дегидробацелладина C (**9-131**), в котором использована конденсация Биджинелли β-кетоэфира **9-127** с энантиомерно чистой гуанидиниевой солью **9-128** (схема 9.27). Кетоэфир **9-127** может быть получен в 10 стадий из коммерчески доступных исходных веществ [107a]. Авторы работы [110] получили с высокой стереоселективностью соединение **9-129** (>10:1), но оно трудно отделяется от остаточного β-кетоэфира **9-127**. Поэтому смесь окислили с помощью CAN и получили после хроматографической очистки с выходом 33% соединение **9-130**, которое далее было превращено в целевой (–)-дегидробацелладин C (**9-131**).

2.7 экв. nC_5H_{11} … $O(CH_2)_4NHBoc$ + nC_5H_{11} … $OAc^{\ominus}$

9-127 **9-128**

1.0 экв. морфолин
1.0 экв. HOAc
4.0 экв. Na_2SO_4, CF_3CH_2OH
65–70 °C

$CO_2(CH_2)NH_4Boc$ nC_7H_{15} nC_5H_{11} $CF_3CO_2^{\ominus}$

9-129

a)

$CO_2(CH_2)NH_4Boc$ nC_7H_{15} nC_5H_{11} $Cl^{\ominus}$

9-130 (33%)

несколько стадий

2 $Cl^{\ominus}$

(–)-дегидробацелладин C (**9-131**)

a) 1.0 экв. $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (CAN), MeCN, к.т.

Схема 9.27. Синтез (–)-дегидробацелладина C (**9-131**)

Очень важным развитием многокомпонентных домино-реакций является энантиоселективный подход, использующий органические катализаторы, которые недавно были предметом прекрасного обзора Юса и Рамона [2c]. Последним большим достижением в этой области было описанное Эндерсом и сотр. применение энантиомерно чистых производных пролина для получения полифункционализованных циклогексенов с *ee* 99% [111].

Литература

1. (a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168–3210; (b) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321– 3329; (c) L. Weber, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 143–147; (d) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306–313; (e) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318–323; (f) C. Hulme, V. Gore, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51–80.

2. Недавно опубликованные обзоры и монографии: (a) I. Ugi, *Pure Appl. Chem.* **2001** *73*, 187–191; (b) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions,* Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (c) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44,* 1602–1634; (c) C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957–4980; (d) I. Ugi, B. Werner, A. Dömling, *Molecules* **2003**, *8*, 53–66.
3. I. K. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere* **2001**, *43,* 75–81.
4. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75,* 27–45.
5. A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215,* 1–82.
6. R. Robinson, *J. Chem. Soc., 1917, 111,* 876–899.
7. M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37,* 1044–1070.
8. (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51,* 126; (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
9. (a) H. Bergs, DE-B 566,094, **1929**; (b) T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140,* 151.
10. Подробное обсуждение см. в разделе 2.2 и далее.
11. Подробное обсуждение см. в: (a) раздел 2.4 и глава 10; (b) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76,* 1967–1983.
12. Недавние примеры: K. Miura, M. Tojino, N. Fujisawa, A. Hosomi, I. Ryu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43,* 2423–2425; подробное обсуждение см. в гл. 3.
13. Подробное обсуждение см. в гл. 6.
14. Некоторые недавние прнмеры: (a) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119,* 445–446; (b) N. A. Petasis, A. Goodman, I. A. Zavialov, *Tetrahedron* **1997**, *48,* 16463–16470; (c) N. A. Petasis, Z. D. Patel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 9607–9611; (d) L. M. Harwood, G. S. Currie, M. G. B. Drew, R. W. A. Luke, *Chem. Commun.* **1996**, 1953–1954; (e) G. S. Currie, M. G. B. Drew, L. M. Harwood, D. J. Hughes, R. W. A. Luke, R. J. Vickers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2982–2990; (f) P. J. Pye, K. Rossen, S.A. Weissman, A. Maliakal, R. A. Reamer, R. Ball, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1372–1376; (g) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120,* 11798–11799; (h) G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *Org. Lett.* **2000**, *2,* 3173–3176; (i) G. K. S. Prakash, M. Mandal, S. Schweizer, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2002**, *67,* 3718–3723; Corrigendum: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6286; (j) T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 5969–5970.
15. (a) P. R. Andreana, M. C. Liu, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231–4233; (b) U. Kusebauch, B. Beck, K. Messer, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021–4024; (c) S. E. Denmark, Y. Fan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125,* 7825–7827.
16. L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, *Chem. Commun.* **2000**, 985–986.
17. См., например: (a) B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, C. D. Bennett, R. M. DiPardo, J. Boger, M. Poe, E. H. Ulm, B. I. LaMont, E. H. Blaine, G. M. Fanelli, I. I. Stabilito, D. F. Veber, *J. Med. Chem.* **1985**, *28,* 1756–1759; (b) T. Mimoto, J. Imai, S. Tanaka, N. Hattori, S. Kisanuki, K. Akaji, Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39,* 3088–3090.
18. См., например: (a) Z. Li, A.-C. Ortega-Vilain, G. S. Patil, D.-L. Chu, J. E. Foreman, D. D. Eveleth, J. C. Powers, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4089–4098; (b) J. Cacciola, R. S. Alexander, J. M. Fevig, P. F. W. Stouten, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 5741–5744; (c) S. L. Harbeson, S. M. Abelleira, A. Akiyama, R. Barrett, III, R. M. Carroll, J. A. Straub, J. N. Tkacz, C. Wu, G. F. Musso, *J. Med. Chem.* **1994**, *37,* 2918–2929.
19. L. Banfi, G. Guanti, R. Riva, A. Basso, E. Calcagno, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43,* 4067–4069.
20. B. Beck, M. Magnin-Lachaux, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2001**, *3,* 2875–2878.
21. K. R. H. Repke, R. Megges, J. Weiland, R. Schön, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34,* 282–294.
22. S. Zapf, T. Anke, O. Sterner, *Acta Chem. Scand.* **1995**, *49,* 233–234.

23. B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047–1050.
24. R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519– 2520.
25. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107–1108.
26. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis* **1993**, 783–785.
27. R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131.
28. U. Schmidt, S. Weinbrenner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1003–1004.
29. (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; (b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960,** *72*, 267–268.
30. B. M. Ebert, I. K. Ugi, *Tetrahedron* **1998,** *54,* 11887–11898.
31. S. J. Park, G. Keum. S. B. Kang, H. Y. Koh, D. H. Lee, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 7109–7112.
32. Y. B. Kim, E. H. Choi, G. Keum, S. B. Kang, D. H. Lee, H. Y. Koh, Y. Kim, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4149–4152.
33. (a) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994,** *18,* 115–122; (b) I. Ugi, A. Dömling, W. Horl, *GIT Fachzeitschrift für das Laboratorium* **1994**, *38,* 430–437; c) A. Dömling, *Combinatorial Chem. High Throughput Screening* **1998,** *1,* 1–22; (d) I. Ugi, A. Demharter, A. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996,** *52,* 11657–11664.
34. F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956,** *68,* 413.
35. (a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32,* 563–564; (b) A. Dömling, I. Ugi, E. Herdtweck, *Acta Chem. Scand.* **1998,** *52,* 107–113.
36. B. Ebert, Dissertation, Technical University of Munich, **1998**, p. 58.
37. S. Marcaccini, R. Pepino, M. C. Pozo, S. Basurto, M. García-Valverde, T. Torroba, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45,* 3999–4001.
38. J. Kolb, B. Beck, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43,* 6897–6901.
39. M. S. M. Timmer, M. D. P. Risseeuw, M. Verdoes, D. V. Filippov, J. R. Plaisier, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, J. H. van Boom, *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16,* 177–185.
40. (a) W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 3515–3525; (b) W. Maison, A. Lützen, M. Kosten, I. Schlemminger, O. Westerhoff, W. Saak, J. Martens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1867–1871.
41. L. A. Wessjohann, E. Ruijter, *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 159–169.
42. L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44,* 7655–7658.
43. C. Hulme, L. Ma, M.-P. Cherrier, J. J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41,* 1883–1887.
44. A. L. Kennedy, A. M. Fryer, J. A. Josey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1167–1170.
45. (a) Y. Funabashi, T. Horiguchi, S. Iinuma, S. Tanida, S. Harada, *J. Antibiot.* **1994**, *47,* 1202–1218; (b) C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49,* 534–540; (c) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 8935–8939; (d) C. Hulme, M.-P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 5295–5299; (e) C. Hulme, M. M. Morrissette, F. A. Volz, C. J. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 1113–1116.
46. Другие применения см.: (a) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995,** *117,* 7842–7843; (b) J. J. Chen, A. Golebiowsky, J. McClenagan, S. R. Klopfenstein, L. West, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42,* 2269–2271; (c) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 7227–7230.
47. S. M. Sheehan, J. J. Masters, M. R. Wiley, S. C. Young, J. W. Liebeschuetz, S. D. Jones, C. W. Murray, J. B. Franciskovich, D. B. Engel, W. W. Weber II, J. Marimuthu, J. A. Kyle, J. K. Smallwood, M. W. Farmen, G. F. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13,* 2255–2259.
48. R. J. Leadly, Jr., *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, *1,* 151–159.

49. W. Maison, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581–584.

50. A. Dömling, K.-Z. Chi, M. Barrere, *Bio-org. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2871–2874.

51. (a) P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, *254*, 1497– 1500; (b) E. Uhlmann, A. Peyman, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 543–584; (c) A. De Mesmaeker, R. Häner, P. Martin, H. E. Moser, *Acc. Chem. Rev.* **1995**, *28*, 366– 374.

52. B. Hyrup, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 5–23.

53. S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355–6366.

54. P. Dumestre, L. El Kaim, A. Grégoire, *Chem. Commun.* **1999**, 775–776.

55. H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234–2237.

56. (a) X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877–880; (b) P. Janvier, X. Sun, H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560– 2567.

57. R. Gámez-Montaño, E. González-Zamora, P. Potier, J. Zhu, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351–6351.

58. A. Fayol, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3633–3635.

59. V. Nair, A. U. Vinod, C. Rajesh, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4427–4429.

60. V. Nair, A. U. Vinod, R. Ramesh, R. S. Menon, L. Varma, S. Mathew, A. Chiaroni, *Heterocycles* **2002**, *58*, 147–151.

61. V. Nair, S. Bindu, L. Balagopal, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2043–2044.

62. H. Neumann, A. Jacobi von Wangelin, D. Gördes, A. Spannenberg, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398–8399.

63. Недавний обзор: C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879–888.

64. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360–413.

65. R. Varala, M. M. Alam, S. R. Adapa, *Synlett* **2003**, 67–70.

66. A. S. Paraskar, G. K. Dewkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305–3308.

67. W. Su, J. Li, Z. Zheng, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6037–6040.

68. (a) L. Wang, C. Qian, H. Tian, Y. Ma, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1459–1468; (b) Y. Ma, C. Qian, L. Wang, M. Yang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864–3868.

69. G.-L. Zhang, X.-H. Cai, *Synth. Commun.* **2005**, *36*, 829–833.

70. K. Ramalinga, P. Vijayalakshmi, T. N. B. Kaimal, *Synlett* **2001**, 863–865.

71. M. Mukut, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synlett* **2004**, 235–238.

72. J. Lu, H. R. Ma, *Synlett* **2000**, 63–64.

73. Q. Sun, Y. Wang, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Synthesis* **2004**, 1047–1051.

74. D. S. Bose, L. Fatima, H. B. Mereyala, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587–590.

75. S. K. De, R. A. Gibbs, *Synthesis* **2005**, 1748–1750.

76. G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, K. B. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497–6499.

77. J. Lu, Y. Bai, Z. Wang, B. Yang, H. Ma, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9075–9078.

78. (a) S. Rudrawar, *Synlett* **2005**, 1197–1198; (b) G. Maiti, P. Kundu, C. Guin, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2757–2758.

79. B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270–6272.

80. (a) M. A. P. Martins, M. V. M. Teixeira, W. Cunico, E. Scapin, R. Mayer, C. M. P. Pereira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, C. Peppe, Y.-F. Yuan, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991–8994; (b) N.-Y. Fu, Y.-F. Yuan, Z. Cao, S.-W. Wang, J.-T. Wang, C. Peppe, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801–4807.

81. X. Han, F. Xu, Y. Luo, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1500–1503.

82. Y. Zhu, Y. Pan, S. Huang, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3167–3174.

83. G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, C. S. Reddy, J. S. Yadav, *Synlett* **2003**, 858–860.

84. M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Beygzadeh, *Synlett. Commun.* **2004**, *34*, 1551–1557.

85. K. A. Kumar, M. Kasthuraiah, C. S. Reddy, C. D. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7873–7875.

86. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, R. Srinivas, C. Venugopal, T. Ramalingam, *Synthesis* **2001**, 1341–1345.
87. B. Gangadasu, S. Palaniappan, V. J. Rao, *Synlett* **2004**, 1285–1287.
88. S. Martinez, M. Meseguer, L. Casas, E. Rodriguez, E. Molins, M. Moreno-Manas, A. Roig, R. M. Sebastian, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1553–1556.
89. J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5917–5919.
90. (a) A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1363–1368; (b) C. O. Kappe, D. Kumar, R. S. Varma, *Synthesis* **1999**, 1799–1803.
91. H. A. Stefani, P. M. Gatti, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2165–2173.
92. M. Mirza-Aghayan, M. Bolourtchian, M. Hosseini, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3335–3341.
93. G. Jenner, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6195–6198.
94. C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204.
95. (a) C. O. Kappe, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937–6963; (b) D. Dallinger, C. O. Kappe, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 155–161; (c) D. Dallinger, A. Stadler, C. O. Kappe, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1017–1024.
96. (a) K. S. Atwal, B. N. Swanson, S. E. Unger, D. M. Floyd, S. Moreland, A. Hedberg, B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806–811; (b) G. C. Rovnyak, K. S. Atawal, A. Hedberg, S. D. Kimball, S. Moreland, J. Z. Gougoutas, B. C. O'Reilly, J. Schwartz, M. F. Malley, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3254–3263; (c) G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. M. McMullen, D. E. Normandin, C. S. Parham, P. G. Sleph, S. Moreland, *J. Cardiovasc, Pharmacol.* **1995**, *26*, 289–294.
97. (a) D. Nagaratham, S. W. Miao, B. Lagu, G. Chiu, J. Fang, T. G. M. Dhar, J. Zhang, S. Tyagarajan, M. R. Marzabadi, F. Q. Zhang, W. C. Wong, W. Y. Sun, D. Tian, J. M. Wetzel, C. Forray, R. S. L. Chang, T. P. Broten, R. W. Ransom, T. W. Schorn, T. B. Chen, S. O'Malley, P. Kling, K. Schneck, R. Benedesky, C. M. Harrel, K. P. Vyas, C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4764–4777, и следующие работы в этом выпуске; (b) J. C. Barrow, P. G. Nantermet, H. G. Selnick, K. L. Glass, K. E. Rittle, K. F. Gilbert, T. G. Steele, C. F. Homnick, R. M. Freidinger, R. W. Ransom, P. Kling, D. Reiss, T. P. Broten, T.W. Schorn, R. S. L. Chang, S. O'Malley, T. V. Olah, J. D. Ellis, A. Barrish, K. Kassahun, P. Leppert, D. Nagarathnam, C. Forray, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2703–2718.
98. (a) T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science* **1999**, *286*, 971–974; (b) S. J. Haggarty, T. U. Mayer, D. T. Miyamoto, R. Fahti, R. W. King, T. J. Mitchison, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 275–286.
99. D. S. Bose, R. K. Kumar, L. Fatima, *Synlett* **2004**, 279–282.
100. A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5913–5916.
101. A. Dondoni, A. Massi, S. Sabbatini, V. Bertolasi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979– 6994.
102. C. O. Kappe, *Eur. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043–1052.
103. L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 57–67.
104. (a) Y. Kashman, S. Hirsh, O. J. McConnell, I. Ohtani, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8925–8926; (b) E. A. Jares-Erijman, R. Sakai, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5712– 5715.
105. (a) A. D. Patil, N. V. Kumar, W. C. Kokke, M. F. Bean, A. J. Freyer, C. Debrosse, S. Mai, A. Truneh, D. J. Faulkner, B. Carte, A. L. Breen, R. P. Hertzberg, R. K. Johnson, J. W. Westley, B. C. M. Potts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182–1188; (b) A. D. Patil, A. J. Freyer, P. B. Taylor, B. Carte, G. Zuber, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1814–1819.
106. (a) L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhowe,*J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2657–2658; (b) L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3235– 3237; (c) D. S. Coffey, A. I. McDonald, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhowe,

J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 4893–4903; (d) D. S. Coffey, L. E. Overman, F. Stappenbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4904–4914; (e) D. S. Coffey, A. I. McDonald, L. E. Overman, F. Stappenbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6944–6945.

107. (a) A. S. Franklin, S. K. Ly, G. H. Mackin, L. E. Overman, A. J. Shaka, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1512–1519; (b) F. Cohen, L. E. Overman, S. K. Ly Sakata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2169–2172; (c) F. Cohen, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10782–10783.

108. F. Cohen, S. K. Collins, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4485–4488.

109. Недавний обзор: Z. D. Aron, L. E. Overman, *Chem. Commun.* **2004**, 253– 265.

110. S. K. Collins, A. I. McDonald, L. E. Overman, Y. H. Rhee, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1253–1255.

111. D. Enders, M. R. M. Hüttle, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861–863.

10 Специальные технологии в домино-реакциях

10.1. Домино-реакции под высоким давлением

Химические превращения с отрицательным объемом активации ($\Delta V^{\ddagger}$) можно интенсифицировать для целей органического синтеза при использовании высокого давления, которое во многих случаях приводит к повышению выхода, увеличению скорости реакции, а также хемо-, регио- и стереоселективности. Это особенно справеливо для реакций циклоприсоединения с величинами $\Delta V^{\ddagger}$, равными примерно –50 $см^3 \cdot моль^{-1}$ [1].

Схеерен и сотр. использовали влияние давления в эффективном домино-процессе, состоящем из трех реакций циклоприсоединения [2] и приводящем за одну операцию к образованию до шести связей и восьми стереогенных центров. При 15 кбар и 50 °C реакция смеси диена **10-1** (1 экв.) и диенофила **10-2** (3 экв.) привела к трициклическим нитрозоацеталям **10-5**, **10-6** и **10-7** в соотношении 1:3:1 через первый [4+2]-циклоаддукт (±)-**10-3** и второй [4+2]-циклоаддукт (±)-**10-4**. Последней стадией в этой последовательности является [3+2]-циклоприсоединение (схема 10.1).

Более того, та же реакция может быть выполнена как четырехкомпонентный домино-процесс. Так, из смеси соединений **10-1**, **10-2**, **10-8** и **10-9** при 15 кбар получены с выходом 83% два тетрацикла **10-10** и **10-11** в виде смеси 65:35. Следует отметить, что ранее той же группой были опубликованы несколько других сообщений об использовании сходной методики (схема 10.2) [3].

Другой пример применения высокого давления в области домино-превращений – методику карбонилирования/циклизации – обнаружили Бринза и Фаллис [4]. Так, из гидразонов **10-12**, несущих атом брома, в атмосфере монооксида углерода при высоком давлении и в условиях, способствующих радикальным реакциям, гладко и с хорошими выходами были получены циклопентаноны **10-16** и **10-17** (схема 10.3).

Предполагается, что эта реакция инициируется при радикальном отрыве атома брома с образованием радикала **10-13**, который после внедрения молекулы монооксида углерода претерпевает быструю 5-*экзо*-циклизацию по гидразоновому фрагменту. Два диастереомерных циклопентанона **10-16** и **10-17** образуются с хорошими выходами, но с низкой стереоселективностью.

15 кбар
50 °C, 18 ч

10-1 10-2 (±)-10-3 (±)-10-4

(±)-10-5: $R^1 = NO_2$, $R^2 = Ph$
(±)-10-6: $R^1 = Ph$, $R^2 = NO_2$

(±)-10-7

Схема 10.1. Синтез трициклических нитрозоацеталей при высоком давлении

10-1 10-8 10-2 10-9

83% CH_2Cl_2, 15 кбар
к.т., 16 ч

(±)-10-10 (±)-10-11
85 35

Схема 10.2. Четырехкомпонентный домино-процесс при высоком давлении

Последний пример домино-процесса при высоком давлении, который обсуждается в данной главе, – это разработанная Райзером и сотр. [5] комбинация реакции Хорнера–Виттига–Эммонса (HWE) с присоединением по Михаэлю. Так, реакция альдегида **10-18**, фосфоната **10-19** и нуклеофила **10-20** в присутствии триэтиламина при 8 кбар привела к продукту **10-21**. Этим методом могут быть получены с высокими выходами β-аминоэфиры, β-тиоэфиры и β-тионитрилы (схема 10.4). Многие из этих превращений не протекают в стандартных условиях, что подчеркивает важность высокого давления в органической химии.

Ph2N–N=CH–CH2–CH2–CH(Br)R **10-12** → (Bu3SnH, AIBN, бензол, 80 °C, 80 атм, 5 ч, атмосфера CO) → [**10-13**] → (CO) → [**10-14**] → [**10-15**] → (67–75%) → **10-16** + **10-17**

Опыт	Субстрат 10-12	R	Продукт 10-16/10-17	Соотношение *цис/транс*	Выход, %
1	**a**	H	**a**	–	69
2	**b**	Me	**b**	1:1	75
3	**c**	*i*Pr	**c**	1:1.1	71
4	**d**	Cy	**d**	1:1.2	67

Схема 10.3. Синтез гидразиноциклопентанонов

PhCHO **10-18** + $(EtO)_2P(O)CH_2X$ **10-19** + Nu–H **10-20** → (NEt_3, MeCN, 8 кбар, 80 °C, 3 ч) → PhCH(Nu)CH2CO2Et **10-21**

Опыт	Фосфонат	NuH	Выход, %
1	X = CO_2Et	пиперидин	60
2	X = CO_2Et	PhSH	85
3	X = CN	PhSH	78

Схема 10.4. Домино-процесс HWE/реакция Михаэля при высоком давлении

10.2. Домино-реакции на твердофазной подложке

Сегодня параллельный многокомпонентный синтез находится на переднем фронте органической и медицинской химии и играет главную роль в лидирующих исследованиях и оптимизации программ в фармацевтической промышленности. Первые твердофазные домино-реакции были разработаны Титце и сотр. [6] с использованием домино-методик, комбинирующих реакцию Кнёвенагеля с гетеро-реакцией Дильса–Альдера и реакцию Кнёвенагеля с еновой реакцией. Взаимодействие связанных с подложкой 1,3-дикарбонильных соединений **10-22** с альдегидами и эфирами енолов в присутствии ацетата пиперидиния привело к 1-окса-1,3-бутадиену **10-23**, который претерпевал межмолекулярную гетеро-реакцию Дильса–Альдера с эфирами енолов, давая связанные с полимерной подложкой продукты **10-24**. Сольволиз действием NaOMe привел к целевым дигидропиранам **10-25** с чистотой выше 90% (схема 10.5). Подобным образом были осуществлены и еновые реакции [7].

При разработке лекарств широко используются комбинаторные твердофазные синтетические методологии [8]. Новый твердофазный синтез 2-имидазолидонов, основанный на домино-процессе аминоацилирование/присоединение по Михаэлю, разработал Гофф [9]. При обработке фенилизоцианатом в присутствии триэтиламина иммобилизованного на смоле HMPB-BHA амина **10-26** гладко образуется 2-имидазолидон. Катализируемое кислотой удаление с твердой фазы приводит к продукту **10-27** с хорошим выходом (схема 10.6).

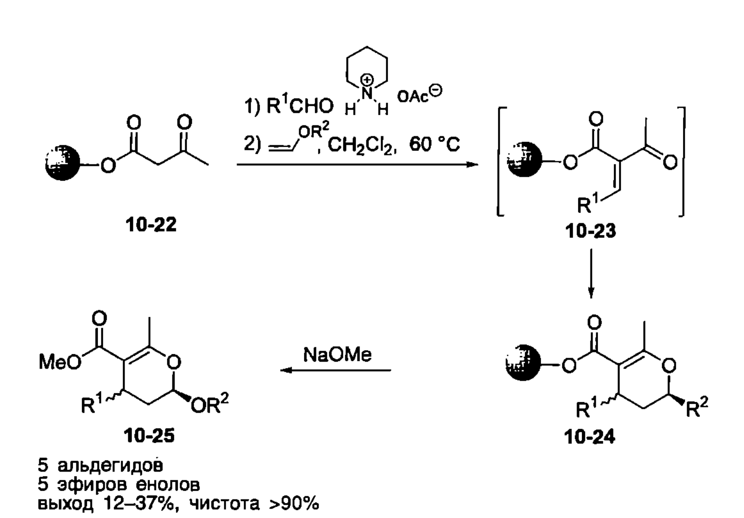


Схема 10.5. Домино-процесс реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера на твердой подложке

1) RhNCO, NEt_3, DMF
55 °C в течение ночи
2) TFA/H_2O (95:5), к.т., 20 мин
70% (чистый после ВЭЖХ)

10-26 → 10-27

Схема 10.6. Синтез 2-имидазолидона

1) BAIB, кат. TEMPO
2) 10-29

10-28 + 10-29 → 10-30

толуол/MeOH/Et_3N (20:10:1), 50 °C, 48 ч
82%

10-31 (100% *транс*)

Схема 10.7. Домино-процесс окисление/нитроальдольная реакция/1,3-диполярное циклоприсоединение

Принципы синтеза 4-гидрокси-4,5-дигидроизоксазолов по Риги и сотр. обуждались ранее в гл. 7. Здесь же описывается расширение этой методологии с использованием нитроацетата на полимерной подложке (гидроксилированной смоле Меррифилда) [10]. С помощью one-pot-домино-реакции окисление/нитроальдольная циклизация азиридина **10-28** с иммобилизованным нитроацетатом **10-29** получен иммобилизованный изоксазолин-N-оксид **10-30**, который после отделения от смолы был превращен в целевой продукт **10-31** с высоким выходом и прекрасной *транс*-селективностью (схема 10.7).

Впечатляющая диастереоселективная домино-последовательность реакция Манниха/конденсация по Михаэлю связанных с полимером (полистиролом) гликозилиминов **10-32** с 1,3-бутадиеном **10-33** опубликована Кунцем и сотр. [11]. Эти авторы получили дигидропиперидиноны **10-34** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (схема 10.8).

Сходным образом с использованием иммобилизованного амина **10-35** проведена диастереоселективная реакция Уги, приводящая к соединению **10-36** (схема 10.9) [12].

10-32 + **10-33** (10 экв.)

1) 5 экв. $ZnCl_2$, THF
20 °C, 48 ч
1) 5 экв. TBAF•$3H_2O$
1.7 экв. HOAc, THF,
20 °C, 48 ч

10-34

17 примеров: R = арил и алкил
(выход 40–47%, *dr* 80:20–100:0)

Схема 10.8. Диастереоселективный синтез дигидропиперидинонов

10-35 → (a) → **10-36**

8 примеров: выход 58–96%
dr 74:26–94:6

а) 1) 5 экв. R^1CHO, 5 экв. HCO_2H, 5 экв. *t*BuNC, 3 экв. $ZnCl_2$, ТГФ, 20 °С.
2) 5 экв. TBAF·$3H_2O$, 1.7 экв. HOAc, ТГФ, 20 °С, 48 ч.

Схема 10.9. Диастереоселективная реакция Уги

Комбинация многокомпонентной трансформации Уги с внутримолекулярной реакцией Дильса–Альдера разработана Паулваннаном [13]. Конденсация связанного со смолой (ацидолабильной смолой AgroGel-Rink) амина **10-37** с десятикратным избытком фуранкарбальдегидов **10-38**, бензилизоцианидом **10-39** и ненасыщенной кислотой **10-40** дает продукт реакции Уги **10-41**, который сразу претерпевает внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера, приводящую после отщепления от полимера с помощью трифторуксусной кислоты к трициклическим лактамам **10-42** (схема 10.10). Отметим, что все продукты были выделены с высокими выходами и со значительной диастереоселективностью.

Недавно Оикава и сотр. также сообщили об успешном параллельном синтезе, использующем домино-процесс реакция Уги/реакция Дильса–Альдера [14]. Так, реакция иммобилизованного фурфурилового спирта **10-43** с пятью различными полуамидами фумаровой кислоты **10-44** и двадцатью аминами **10-45** в присутствии бензилизоцианида **10-39**

1) MeOH/CH_2Cl_2 (2:1), к.т., 36 ч
2) TFA

10-37 10-38 10-39 10-40

10-42 10-41

Опыт	R^1	R^2	R^3	Соотношение изомеров	Выход, %
1	H	CO_2Et	H	91:09	95
2	H	H	CO_2Et	89:11	92
3	H	H	CONH–Bn	88:12	88
4	Me	CO_2Et	H	78:22	95
5	Me	H	CO_2Et	77:23	88
6	Me	H	CONH–Bn	88:12	92

Схема 10.10. Домино-процесс реакция Уги/реакция Дильса–Альдера

привела к образованию 96 продуктов **10-46** преимущественно с высокими выходами (схема 10.11).

Отметим в связи с этим, что ранее (в главе 9) обсуждалась методика Кеннеди с сотр., в которой новый связанный со смолой изонитрил был применен в многокомпонентной реакции Уги для синтеза 2,5-дикетопиперазинов и 1,4-бензодиазепин-2,5-дионов.

Синтез на твердофазной подложке строительного блока для получения дримановых сесквитерпенов [15], таких как мниопеталь F (**10-52**), кюнеромицины и марасманы, использующий домино-процесс, описали Райзер и Яух [16]. Последовательность инициируется окислением иммобилизованного на смоле Ванга аллильного спирта **10-47**, в результате чего получается соответствующий α,β-ненасыщенный кетон, который претерпевает внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера, приводящую к трициклу **10-49** (схема 10.12). Удаление полимера проводят либо действием DDQ, получая спирт **10-50** с выходом 13%, либо используют Me_2S и $MgBr_2 \cdot OEt_2$, что дает тетрацикл **10-51** с выходом 35%.

10-43 + HO_2C–CH=CH–C(O)–NH–R

10-44a: R = Bn
10-44b: R = *п*-бромфенил
10-44c: R = *п*-метоксифенил
10-44d: R = *м*-метоксифенил
10-44e: R = дифенилметил

+20 экв. $R{-}NH_2$ (10-45) + $C_6H_5CH_2NC$ (10-39)

1) MeOH, 50 °C, 48 ч
2) TFA, CH_2Cl_2, к.т., 4 ч

→ 10-46

Амины 10-45	Полуамиды фумаровой кислоты 10-44a	10-44b	10-44c	10-44d	10-44e
	Продукт 10-46, %				
п-Бромфенетиламин	41%	64%	49%	>99%	79%
3-Аминопропанол	17%	21%	0%	>99%	35%
п-Метоксибензиламин	65%	73%	15%	79%	40%
н-Гексиламин	32%	85%	45%	>99%	53%
н-Дециламин	67%	84%	28%	>99%	40%
1-Фенил-2-пропиламин	67%	34%	11%	>99%	71%
α-Метилбензиламин	98%	56%	9%	59%	71%
Аллиламин	45%	65%	7%	97%	85%
Дифенилметиламин	60%	63%	38%	>99%	99%
α-(2-Нафтил)этиламин	>99%	62%	54%	>99%	>99%
2-Аминоэтанол	29%	53%	0%	>99%	42%
п-Хлорбензиламин	63%	96%	46%	>99%	86%
п-Метилбензиламин	>99%	80%	63%	>99%	>99%
3-Бутоксипропиламин	>99%	64%	0%	>99%	70%
2,5-Дифторбензиламин	>99%	72%	81%	>99%	90%
1-Адамантанамин	>99%	44%	63%	58%	0%
п-Фторбензиламин	>99%	99%	60%	>99%	67%
о-Метилбензиламин	>99%	60%	59%	74%	92%
Бензиламин	89%	74%	>99%	91%	69%
п-Октиламин	90%	>99%	>99%	>99%	93%

Схема 10.11. Домино-процесс реакция Уги/реакция Дильса–Альдера на подложке MPEG-O-CH_2

Поскольку поли(этиленгликоли) (PEGs) являются практически нетоксичными смолами, их применение в области комбинаторной химии особенно привлекательно. С использованием этой подложки для иммобилизации ароматических аминов **10-53** Беналья и сотр. разработали четырехкомпонентный домино-процесс, приводящий к 1,2,3,4-тетрагидрохинолинам **10-54**

DMP
2,6-лутидин
CH_2Cl_2, к.т.

10-47 → [10-48] → 10-49

DDQ, к.т. 13% → 10-50

35% Me$_2$S, MgBr$_2$•OEt$_2$, к.т. → 10-51

мниопеталь F (10-52)

Схема 10.12. Домино-процесс окисление/гетеро-реакция Дильса–Альдера

10-53 —а), б) 46%→ 10-54

а) PhCHO, Me_2CHCHO, $Yb(OTf)_3$, MeOH, к.т., 96 ч.
б) $NiCl_2{\cdot}6H_2O$, $NaBH_4$MeOH/THF (3:1) к.т., 96 ч.

Схема 10.13. Домино-синтез 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов на поли(этиленгликолевой) подложке

(схема 10.13) [17]. Для удаления полимера использовали десульфуризацию с помощью $NiCl_2/NaBH_4$.

Радикальные домино-превращения на твердой подложке могут быть также использованы, как показали Наито и сотр. [18]. Так, иммобилизованный на смоле Ванга эфир оксима **10-55** после обработки BF_3 в присутствии

1) BEt_3, толуол, R-I **10-56**, 100 °C
2) TFA, CH_2Cl_2, к.т.

10-55

10-57a: R = *i*Pr (57%, *dr* 8:1)
10-57b: R = *c*Hx (50%, *dr* 8:1)
10-57c: R = Et (92%, *dr* 8:1)

Схема 10.14. Радикальный домино-процесс присоединение/циклизация эфиров оксимов

различных алкилиодидов **10-56** и удаления смолы давал тетрагидрофураноны **10-57** (схема 10.14).

10.3. Домино-реакции в отсутствие растворителя

В настоящее время в области органической химии повышенное внимание уделяется так называемой «зеленой химии» [19], использующей реагенты, безопасные для окружающей среды, и, в частности, методики без применения растворителя. Реакции, проводимые без растворителя, действительно обеспечивают чистоту, экологическую безопасность и высокую эффективность превращений и к тому же удобны благодаря упрощенной обработке. В реакциях рассматриваемого типа можно использовать жидкие и твердые субстраты и даже проводить реакции твердого вещества с твердым – так называемые синтезы в твердом состоянии. Последние превращения часто облегчаются эффектами кристаллической упаковки и обычно высокоселективны. Превращения в твердом состоянии протекают количественно, если выполняются три необходимых условия:

- на стадии фазовой перестройки молекулы должны быть способны перемещаться на значительные расстояния в кристалле;

Опыт	Продукт 10-60	R^1	R^2	Продолжительность размалывания, ч (Т, °С)	Выход, % в растворе	в твердом состоянии
1	a	H	Me	3 (25)	68	100
2	b	CH_3	Mв	3 (25)	81	100
3	c	CH_3	C_2H_5	3 (–20)	78	100
4	d	CH_2Ph	C_2H_5	3 (0)	55	100

Схема 10.15. Домино-синтез производных пиррола в твердом состоянии

- стадия фазового превращения заключается в незатрудненной кристаллизации продукта;
- важно, чтобы новая фаза отделялась от старой и создавалась свежая поверхность, позволяющая реакции продолжаться до завершения [20].

Придерживаясь этих условий, Кауп и сотр. провели примечательный one-pot-синтез полизамещенных пирролов [21]. Когда первичные или вторичные енаминоэфиры **10-58** размалывали с *транс*-1,2-дибензоилэтиленом **10-59** в шаровой мельнице, пирролы **10-60** были получены с количественным выходом (схема 10.15). Напротив, в растворе выходы были значительно ниже, и реакция требовала более высокой температуры.

Следующие четыре примера касаются твердофазных превращений при микроволновом облучении. Хотя стимулируемые микроволновым облучением реакции обсуждаются в разделе 10.4, это превращение рассмотрим в разделе про твердофазные реакции [22]. Доступность флаванонов растительного происхождения, которые интересны благодаря их применению в медицине, рассмотрена Могаддамом и сотр. [23]. Их подход основан на домино-процессе перегруппировка Фриса/присоединение по Михаэлю (схема 10.16). При микроволновом облучении и в присутствии $AlCl_3 \cdot ZnCl_2$ на подложке силикагеля как промотора α,β-ненасыщенные сложные эфиры **10-61** превращаются в флаваноны **10-63** через интермедиат **10-62**.

1,3-Тиазины – гетероциклическая система, которая обнаружена, в частности, в антибиотиках типа цефалоспорина, – были синтезированы с использованием домино-процедуры без растворителя Ядавом и сотр. [24]. Так, реакция N-ацилглицинов **10-64**, ароматического альдегида **10-66** и N-арилдитиокарбамата аммония **10-68** в присутствии уксусного ангидрида

10-61 10-62 10-63

a) 87%

в) Смесь $AlCl_3/ZnCl_2$ на подложке силикагеля, микроволновое облучвние, 7 мин.

Опыт	Субстрат 10-61	Продукт 10-63	Выход, %
1			87
2			73
3			85
4			79

Схема 10.16. Домино-синтезы флаванонов в отсутствие растворителя

и безводного ацетата натрия привела к 1,3-тиазинам **10-70** через соединения **10-65**, **10-67** и **10-69** с высокими выходом и диастереоселективностью (схема 10.17). При проведении этих реакций на масляной бане выходы и диастереоселективность много ниже.

Шантан Рао и сотр. описали синтез без растворителя производных бензо[*b*]фурана **10-74**, класса соединений, которые часто встречаются среди физиологически активных природных соединений. Эти авторы нагревали фосфоран **10-71** в течение 8 мин в микроволновой печи и получили бензо[*b*]фуран **10-74** с выходом 73% (схема 10.18) [25]. Приведенная на схеме последовательность превращений инициируется внутримолекулярной реакцией Виттига, приводящей к алкину **10-72**; последний затем претерпевает перегруппировку Кляйзена, давая интермедиат **10-73**. И в этом случае обычное нагревание на масляной бане дает значительно

Ac_2O, NaOAc
микроволновое облучение,
8–12 мин

Ar^1CHO
10-66

10-64 **10-65** **10-67**

R = Me, Ph

10-68

76–92%

10 примеров:
Ar^1= *p*Cl-Ph, *p*MeO-Ph
Ar^2= Ph, *o*MeO-Ph

10-70 **10-69**

Схема 10.17. Синтезы 1,3-тиазинов при микроволновом облучении и в отсутствие растворителя

микроволновое облучение,
8 мин

10-71 **10-72** **10-73**

73%

10-74

Схема 10.18. Домино-процесс реакция Виттига/циклизация Кляйзена в отсутствие растворителя

меньшие выходы (5%) целевого продукта; авторы предполагают, что энергия микроволнового излучения способствует диссоциации фенола **10-73** с образованием фенолят-иона, инициирующего образование фуранового фрагмента.

Недавно группа Тесье-Булле получила нитроциклогексанолы **10-77** последовательностью двойное присоединение по Михаэлю/альдольная реакция (схема 10.19) [26]. Простое смешение халкона **10-75** с нитрометаном в присутствии смеси KF и Al_2O_3 при микроволновом облучении дает через предполагаемые интермедиаты **10-76**, **10-77** и **10-78**

Схема 10.19. Домино-синтез нитроциклогексанолов при микроволновом облучении и в отсутствие растворителя

адсорбированный анион **10-79** в виде единственного диастереомера с выходом 65%. Возможное объяснение стереоселективности рассматриваемого превращения – фиксация реакционноспособной частицы **10-79** на твердой смеси KF/Al_2O_3.

10.4. Домино-реакции при микроволновом облучении

Микроволновое нагревание впервые применил в органическом синтезе Гедай в 1986 г. [27]. С тех пор интерес к его использованию нарастал благодаря уменьшению длительности реакций и меньшему тепловому воздействию на исходные вещества и продукты [28]. Микроволновое облучение, в отличие от привычного нагревания, при котором перенос энергии осуществляется через стенки сосуда, обеспечивает очень быстрое нагревание при прямом переносе энергии к молекулам. Ундхайм и сотр. показали, что микроволновое облучение может способствовать домино-реакциям метатезиса [29]. Для превращения соединения **10-81** в бис-спироциклическую систему **10-82** в присутствии катализатора **10-83** было необходимо нагревание при 85 °C в течение 14 ч (схема 10.20) [30]. Однако микроволновое облучение в толуоле при 160 °C позволило достичь конверсии 100% за 20 мин. Интересно, что катализатор Груббса второго поколения (**10-84**) был значительно менее эффективным.

Ru(II)

10-81 10-82

Ru(II) = 10-83 10-84

А
Обычные условия: 2x5 мол.% катализатора **10-83**, толуол, 85°C, 14 ч, выход 90%.
Микроволновое нагревание: 8 мг катализатора **10-83**, 40 мг соединения **10-81**, толуол, 160°C, 20 мин, конверсия 100%.
Б
Обычные условия: реакция не протекает.
Микроволновое нагревание: 4 мг катализатора **10-84**, 50 мг соединения **10-81**, толуол, 160°C, 10 мин, конверсия 36%.

Схема 10.20. Домино-реакция метатезиса при микроволновом облучении

10-85a
10-85b: бензоаннелированный
+
10-86a
10-86b: бензоаннелированный

EtOH кипяч., микроволновое облучение

10-87 + **10-88**

Схема 10.21. Реакции несимметричных 1,3-дионов **10-85** с ароматическими альдегидами **10-86**

Для выяснения характера воздействия микроволнового облучения на хемоселективность домино-процесса реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера (так называемая реакция Титце) Рагхунатан и сотр. [31a] изучили взаимодействие 4-гидроксикумаринов **10-85** с бензальдегидами **10-86** в EtOH, приводящее к производным пирано[2,3-*c*]кумарина **10-87** и пирано[2,3-*b*]хромона **10-88** (схема 10.21). Обычное нагревание кумарина **10-85a** и бензальдегида **10-86a** при кипячении в течение 4 ч дало смесь 68:32 соединений **10-87a** и **10-87a** с выходом 57%, тогда как при микроволновом облучении получена смесь 97:3 с выходом 82%. Сходные результаты были получены для бензоаннелированных субстратов **10-85b** и **10-86b**.

флиндерсин (**10-89**) меликобисхинолон А (**10-90**) меликобисхинолон В (**10-91**)

Схема 10.22. Некоторые природные соединения с пиранохинолиноновым скелетом

$HCO_2^{\ominus}$ $NH_4^{\oplus}$, PEG-200
микроволновое
облучение, 1 мин
87%

10-92 **10-93a** **10-93b**
2 : 1

Схема 10.23. Синтез соединений **10-93** при микроволновом облучении

Повторное исследование синтеза 1,2-дигидро-2-хинолонов также привело к более высоким выходам и лучшей селективности при микроволновом облучении по сравнению с обычным нагреванием [31b]. Скелет полученных пиранохинолинов встречается у некоторых природных соединений, таких как флиндерсин (**10-89**) и меликобисхинолоны А (**10-90**) и В (**10-91**) (схема 10.22) [32]. Все эти соединения обладают психотропной, противоаллергической, противовоспалительной, антигистаминной и эстрогенной активностью [33].

Стратегию восстановительное аминирование/циклизация использовали Сурья Пракаш Рао и сотр. в синтезе аннелированных трициклических соединений **10-93** [34]. Эти авторы применили микроволновое облучение (1 мин) смеси *цис*- и *транс*-трикетонов **10-92** с избытком формиата аммония и получили соответствующую смесь изомеров **10-93a** и **10-93b** с выходом 87% (схема 10.23).

Новая домино-реакция получения пиримидинов при микроволновом облучении, соединившая в одном процессе до четырех отдельных синтетических превращений, разработана группой Бэгли [35]. Например, облучение смеси пропаргилового спирта **10-94**, гидрохлорида амидина **10-95** и MnO_2 или IBX как окислителя при температуре до 120 °C привело с хорошим выходом к пиримидинам **10-96** (схема 10.24). При обычном нагревании те же продукты были получены со значительно меньшими выходами. Предполагается, что реакция протекает через первоначальное

NH
R NH2
10-95
IBX или MnO_2
MeCN, Na_2CO_2
Δ: 30–69%
микроволновое
облучение: 61–84%
HO Ph
10-94
N N R Ph
10-96a : R = Ph
10-96b : R = Me

Схема 10.24. Синтез пиримидинов

Me_3Si O O OH OH
10-97
+
O
10-98
60%
$CaCl_2 \cdot H_2O$, NEt_3
EtOH, микроволновое
облучение, 20 × 1 мин
TBAF, THF, 25 °C
94%
O OH HO O
даурихроменовая кислота (10–100)
Me_3Si O O OH O
10-99

Схема 10.25. Синтез даурихроменовой кислоты (10-100)

окисление спирта в соответствующий кетон с последующим присоединением по Михаэлю.

Эфиры 2,4,6-тризамещенных 3-пиридинкарбоновых кислот получены сходным путем при использовании смеси эфиров α,β-кетокислот, пропаргиловых спиртов, ацетата аммония и MnO_2. В ходе реакции происходит окисление пропаргилового спирта в соответствующий кетон, который реагирует с енамином, образующимся из β-кетоэфира и ацетата аммония. Для этого домино-процесса было использовано обычное нагревание при 70 °C.

Даурихроменовую кислоту (**10-100**) – природное соединение с высокой активностью против ВИЧ – синтезировали Цзинь и сотр. [36], используя реакцию производного фенола **10-97** и альдегида **10-98** при микроволновом облучении (схема 10.25). Домино-реакция конденсация/внутримолекулярная

Исходное соединение	10-103/10-104[а] Выход, %	10-103/10-104[б] Выход, %
10-101a	0/87	57/0
10-101b	0/91	58/0

[а] Термические условия: толуол, 200°C, 42 ч, запаянная трубка.
[б] Микроволновое облучение: толуол, 190 °C, 20 мин, 300 Вт.

Схема 10.26. Домино-процесс перегруппировка Кляйзена/окса-еновая реакция при микроволновом облучении

циклизация S_N2'-типа при обычном нагревании привела к искомому бензо[*b*]пирану **10-99** лишь с низким выходом. Однако когда реакционную смесь подвергли микроволновому облучению (20 раз по 1 мин), бензо[*b*]-пиран **10-99** был получен с выходом 60%. Далее это соединение было превращено в целевую кислоту **10-100** расщеплением сложноэфирной группы.

Функционализированные 3-алкилтетроновые кислоты могут быть получены термической домино-последовательностью реакция Кляйзена/окса-еновая реакция/раскрытие цикла из соответствующих аллилтетронатов **10-101** [37]. Однако в этих условиях аллилтетронаты с трисалкилзамещенным алкеновым фрагментом, такие как соединение **10-101** ($R^1 = R^2 = CH_3$), превращаются в продукты типа **10-104** через интермедиаты **10-102** и **10-103** с двумя H-сдвигами в качестве завершающих стадий (схема 10.26). Использование микроволнового облучения позволяет не только сократить продолжительность реакции, но и остановить ее на стадии продукта **10-103** [38]. Более того, при микроволновом облучении и использовании алкилтетронатов **10-101** с R^1 = H и R^2 = хлорфенил, а также тетранатов реакция может быть остановлена на стадии перегруппировки Кляйзена.

Комбинацию трех высокостереоселективных перициклических реакций с применением микроволновой технологии, ведущую к образованию декалиновых скелетов с двумя смежными четвертичными центрами,

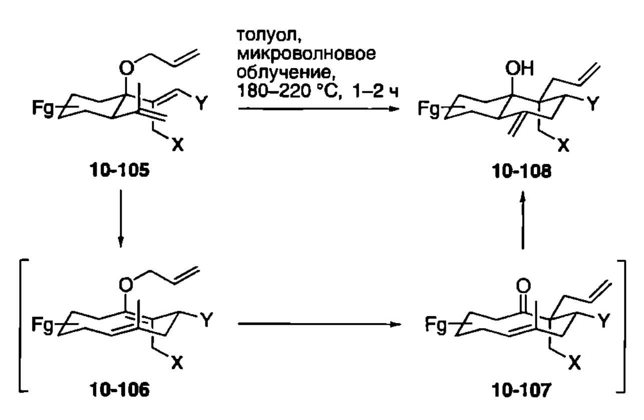


Схема 10.27. Домино-последовательность окси-реакция Коупа/реакция Кляйзена/еновая реакция при микроволновом облучении

недавно разработали Зауэр и Баррио [39]. Предполагается, что эта домино-реакция инициируется окси-перегруппировкой Коупа предшественника **10-105** с образованием десятичленного кольца макроциклического эфира енола **10-106** (схема 10.27). Последний немедленно перегруппировывается по схеме кляйзеновского [3,3]-сдвига в соответствующий (*E*)-циклодец-6-ен-1-он **10-107**, который спонтанно претерпевает циклизацию в результате трансаннулярной еновой реакции, давая декалин **10-108** с высоким выходом и превосходной диастереоселективностью (>25:1).

Следует отметить, что микроволновое облучение может быть полезно также для ускорения реакции альдоксимов с димедоном. Так, соответствующие N-гидроксиакридиндионы были получены в течение нескольких минут с блестящим выходом [40].

Последний пример показывает, что микроволновое облучение позволяет очень тонко регулировать условия реакции для получения различных продуктов из одних и тех же исходных веществ. В методике, разработанной Гарсия-Телладо и сотр. [41], были объединены два домино-процесса. Первый из них представляет собой синтез с высоким выходом пропаргилового спирта, защищенного остатком енола **10-111**, начинающийся с алкина **10-109** и альдегида **10-110** (схема 10.28). Во втором процессе происходит превращение тетразамещенных пирролов **10-113**, в ходе которого еноловые эфиры **10-111**, адсорбированные на силикагеле, подвергались облучению в микроволновой печи 900 Вт в течение 5 мин. Следует отметить, что указанные два домино-процесса могут быть проведены как one-pot-процедура.

Интересно, что при проведении второй домино-реакции при 160 Вт в течение 90 мин удается также остановить процесс на стадии соответствующих 1,3-оксазолидинов **10-112**, которые являются интермедиатами при образовании пирролов **10-113** [42].

10-109 + 10-110 —домино-I→ 10-111 → 10-112 → 10-113 (домино-II, + R^1NH_2)

Опыт	Z	R	R^1	10-111, %	10-113	Домино-II, %[а]	One-pot, %[б]
1	CO_2Me	Et	Bn	a (87)	a	74	44
2	CO_2Me	Et	Ph		b	38	
3	CO_2Me	Et	*p*MeOC_6H_4		c	56	
4	CO_2Et	Et	*p*MeOC_6H_4		d		53
5	CO_2Et	Et	Bn	e (88)	e	77	51
6	CO_2Me	Et	(*S*)PhCHMe		f	72	47
7	CO_2Me	Et	Остаток аминокислоты		g	69	42
8	CO_2Et	Me	Bn	h (73)	h	76	
9	CO_2Me	Hex	Bn	i (76)	i	61	
10	CO_2Et	Hex	Bn		j		47
11	CO_2Et	3-Бутенил	Bn	k (79)	k	60	41
12	CO_2Et	cit	Bn	l (68)	l	65	49
13	CO_2Et	*i*Pr	Bn	m (85)	m	63	46
14	CO_2Me	*i*Pr	Bn	n (81)	n	58	
15	CO_2Et	*c*Pr	Bn	o (72)	o	70	46
16	CO_2Et	$BnOCH_2$	Bn	p (41)	p	55	

[а] Сопряженный алкиноат **10-111** (1 ммоль) и амин R^1NH_2 (1.3 ммоль) были адсорбированы на 1 г или 2 г силикагеля и облучены при 900 Вт в течение 8 мин.

[б] (1) Альдегид (1 ммоль), алкилпропиолат (2 ммоль), NEt_3 (0.5 ммоль), 0 °С, 30 мин; (2) силикагель (1 г), амин R^1NH_2 (1.3 ммоль); (3) микроволновое облучение (900 Вт), 8 мин.

Схема 10.28. Домино-процессы при микроволновом облучении, приводящие к тетразамещенным пирролам,

Следует отметить также, что в недавней публикации Лю и сотр. сообщили об успешном применении микроволнового облучения в домино-синтезе пирроло[2,1-*b*]хиназолиновых алкалоидов, таких как дезоксивазицинон, 8-гидроксидезоксивазицинон, макиназолинон и исаиндиготон, которые проявляют широкий спектр биологической активности. В случае исаиндиготона авторы распространили свою стратегию на трехкомпонентную процедуру, которая включает домино-превращение антраниловых кислот и Boc-защищенных аминокислот в трициклический центральный скелет [43].

10.5. Редкие методы в домино-синтезе

Помимо применения высокого давления, твердофазных реакций и микроволнового облучения в области домино-процессов встречаются и менее известные редко используемые методы.

Например, Мак-Наб и сотр. нашли, что вакуумный флеш-пиролиз (FVP) (1000 °C, 0.01 Торр) пиррола **10-114** приводит к образованию пирроло[2,1-*a*]изоиндол-5-она **10-117** с выходом 79% (схема 10.29) [44]. Предполагается, что это превращение протекает через первоначальный 1,5-сдвиг арила с образованием интермедиата **10-115**, который далее претерпевает элиминирование молекулы метанола. Наконец, электроциклизация кетена **10-116** дает продукт **10-117**.

Ионные жидкости, такие как тетрафтороборат 1-бутил-3-метилимидазолия ([bmim]BF_4) или гексафторофосфат ([bmim]PF_6), проявляют уникальные свойства и потому ныне часто используются в органической химии. Поскольку эти соли имеют лишь пренебрежимо низкое давление паров, образуют отдельную жидкую фазу как с водой, так и с обычными органическими растворителями, показывают хорошую способность к солюбилизации органических субстратов, легко регенерируются и повторно используются, а также не воспламеняются, они прекрасно соответствуют концепции «зеленых» растворителей [45].

Недавно Сассон и сотр. показали, что конденсацию Кнёвенагеля можно эффективно сочетать с каталитическим гидрированием в домино-процессе, который приводит прямо к функционализованным насыщенным сложным эфирам [46]. Если реакцию альдегида **10-118** и активного метиленового соединения **10-119** проводить в ионной жидкости [bmim]BF_4 как растворителе в присутствии EDDA и Pd/C в атмосфере водорода (25–90 °C, 300 кПа), то продукт **10-120** может быть выделен через 4–12 ч экстракцией диэтиловым эфиром с прекрасным выходом (схема 10.30). Интересно, что использование DMA приводит к значительному конкурирующему гидрированию альдегида до спирта.

Область миниатюризованного (on-chip) жидкофазного синтеза и анализа, обозначаемого как μSYNTAS (miniaturized SYNthesis and Total Analysis Systems), является довольно новой в органическом синтезе. Мотивацией

MeO$_2$C; FVP; H; OMe; − MeOH; 79%

10-114 **10-115** **10-116** **10-117**

Схема 10.29. Вакуумный флеш-пиролиз (FVP)

10 мол.% EDDA
10 мол.% Pd/C
[bmim]BF_4, 300 кПа H_2
25–90 °C, 4–12 ч

10-116 10-119 10-120

$R^1 = R^2$ = H, алкил, арил

17 примеров: выходы 70 – 100% кроме реакции диэтилмалоната с анисовым альдегидом (выход 27%)

Схема 10.30. Домино-реакция конденсация Кнёвенагеля/каталитическое гидрирование в ионной жидкости

10-121 MeOH 10-124 H_2O

10-122 10-123 10-125 10-126

Схема 10.31. Многокомпонентная реакция Уги в микрореакторе

развития μSYNTAS является то, что миниатюризация аппаратуры ведет к значительному повышению эффективности смешения и разделения. Более того, использование крайне малых количеств реагентов в таких системах делает их идеальными для работы с особо дорогостоящими или опасными компонетами реакций. К тому же высокие соотношения поверхности и объема, характерные для микрореакторов, позволяют быстро прерывать химические процессы, что может привести к повышению селективности реакции и потому к высокоценным продуктам. Де Мелло и сотр. применили концепцию μSYNTAS к четырехкомпонентной конденсации Уги, в ходе которой из гидрохлорида пиперидина (**10-121**), формальдегида (**10-122**) и циклогексилизонитрила (**10-124**) через соль **10-123** и интермедиат **10-125** был получен амид **10-126** [47]. Образование соли **10-123** приводит и к возникновению воды, которая присоединяется к интермедиату **10-125**, давая продукт **10-126**, причем авторы впервые подтвердили экспериментально, что данная реакция протекает через нитрилиевый катион **10-125** (схема 10.31). Более того, эти авторы отметили, что рассматриваемая высокоэкзотермическая реакция не требует охлаждения при проведении ее в микрореакторе.

Схема 10.32. Общая схема многокомпонентной домино-последовательности реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера/гидрирование

Титце и сотр. разработали два домино-подхода для области комбинаторной химии, которые интересны для синтеза биологически активных соединений. В комбинаторной химии можно проводить реакции или на твердофазной подложке, или в растворе, используя параллельный синтез. Первый подход имеет то преимущество, что очистка продуктов проста и можно использовать избыток реагентов. Это невозможно для реакций в растворе, но в то же время в последних могут быть использованы все известные превращения. Группа Титце разработала методику, которая комбинирует преимущества твердо- и жидкофазной химии, не имея их недостатков [48]. Основной идеей является образование соли, которую можно осадить из реакционной смеси в чистом виде простым добавлением диэтилового эфира (схема 10.32). Так, реакция N-Cbz-защищенных α-, β- или γ-аминоальдегидов **10-127** с 1,3-дикарбонильным соединением **10-128** в присутствии бензилового эфира енола **10-129** с последующим гидрированием привела через интермедиаты **10-130** и **10-131** к замещенным пирролидинам, пиперидинам или азепанам **10-132** с химической чистотой >95%, причем почти во всех случаях в виде бесцветных твердых веществ после осаждения.

Рассматриваемый метод может быть усовершенствован далее при использовании триметилсилиловых (TMS) эфиров енолов, которые получаются *in situ* из альдегидов и кетонов [49]. TMS-Эфиры енолов альдегидов и кетонов также удобны, и их разнообразие может быть увеличено при получении либо кинетически, либо термодинамически контролируемых эфиров енолов,

EDDA, TMOF
Pd/C/H_2

10-133 10-134 10-135 10-136
чистота: >95%

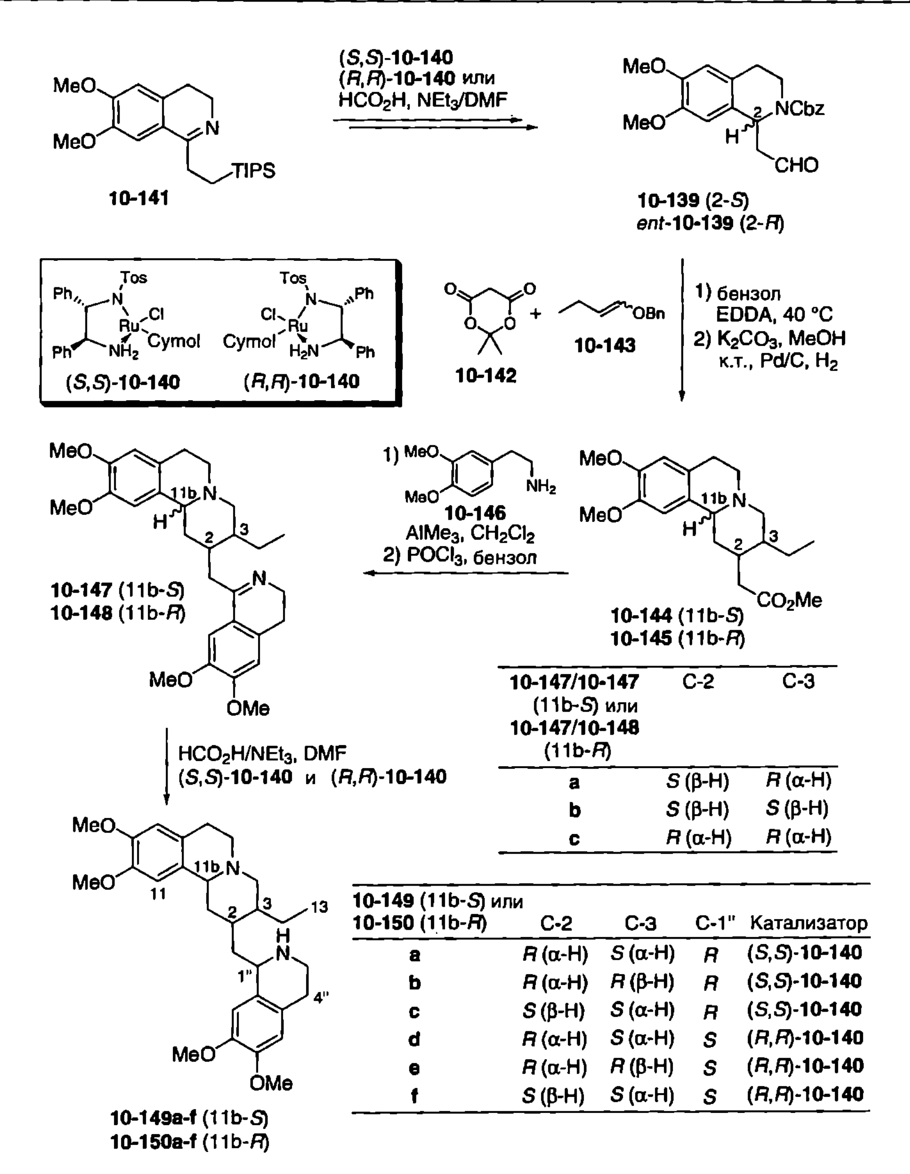
EDDA, TMOF
Pd/C/H_2

10-137 10-134 10-135 10-138
чистота: >95%

Схема 10.33. Домино-последовательность реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера/гидрирование с использованием TMS-эфиров енола в качестве диенофилов

как показано на примере бензилметилкетона. Так, реакция «кинетического» TMS-эфира енола **10-133** с аминоальдегидом **10-134** и диметилбарбитуровой кислотой **10-135** дает продукт **10-136**, тогда как реакция «термодинамического» TMS-эфира енола **10-137** приводит к продукту **10-138**, причем в обоих случаях просто добавлением диэтилового эфира к реакционной смеси получаются продукты высокой чистоты (схема 10.33).

Основная цель комбинаторной химии – получение множества органических соединений с высоким структурным разнообразием. До настоящего времени стереохимические аспекты играли лишь небольшую роль, хотя хорошо известно, что конфигурация молекулы может драматически влиять на ее биологическую активность. В связи с этой проблемой Титце и сотр. разработали новую комбинаторную стратегию [50], в рамках которой стереогенные центры вводятся в молекулу путем контролируемой катализатором трансформации простереогенного центра. При использовании этого подхода с помощью домино-комбинации реакция Кнёвенагеля/гетеро-реакция Дильса–Альдера были синтезированы 12 из 16 возможных стереоизомеров эметина **10-149b**, содержащих четыре стереогенных центра (схема 10.34). С этой целью два энантиомерных альдегида **10-139** и *ent*-**10-139**, полученные из имина **10-141** гидрированием в присутствии рутениевых комплексов (*R,R*)-**10-140** и (*S,S*)-**10-140** [51], были введены в упомянутую выше домино-реакцию с кислотой Мельдрума **10-142** и эфиром енола **10-143** с последующими метанолизом в присутствии карбоната калия и гидрированием.



10-147/10-147 (11b-S) или 10-147/10-148 (11b-R)	C-2	C-3
a	S (β-H)	R (α-H)
b	S (β-H)	S (β-H)
c	R (α-H)	R (α-H)

10-149 (11b-S) или 10-150 (11b-R)	C-2	C-3	C-1"	Катализатор
a	R (α-H)	S (α-H)	R	(S,S)-10-140
b	R (α-H)	R (β-H)	R	(S,S)-10-140
c	S (β-H)	S (α-H)	R	(S,S)-10-140
d	R (α-H)	S (α-H)	S	(R,R)-10-140
e	R (α-H)	R (β-H)	S	(R,R)-10-140
f	S (β-H)	S (α-H)	S	(R,R)-10-140

Схема 10.34. Контролируемый катализатором синтез 12 стереоизомеров эметина

Из альдегида **10-39** как субстрата были получены три диастереомера **10-144**, а из альдегида *ent*-**10-39** – три диастереомера **10-145**. Все шесть соединений были независимо превращены в имины **10-147a–c** и **10-148a–c**, которые были затем восстановлены в присутствии рутениевых комплексов (*R,R*)-**10-140** и (*S,S*)-**10-140** каждый в целевые 12 стереоизомеров **10-149a–f** и **10-150a–f**.

Литература

1. Общий обзор по теме см.: (a) L. F. Tietze, P. L. Steck, High Pressure in Organic Synthesis. Influence on Selectivity, in: *High Pressure Chemistry,* (Eds.: R. van Eldik, F.-G. Klärner), Wiley-VCH, Weinheim **2002**, pp. 239–283; (b) F.-G. Klärner, F. Wurche, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342,* 609–636.
2. L. W. A. van Berkom, G. J. T. Kuster, F. Kalmoua, R. de Gelder, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44,* 5091–5093.
3. (a) R. M. Uittenbogaard, J. P. G. Seerden, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **1997**, *53,* 11929–11936; (b) G. J. Kuster, H.W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 3613–3616.
4. I. M. Brinza, A. G. Fallis, *J. Org. Chem.* **1996**, *61,* 3580–3581.
5. S. Has-Becker, K. Bodmann, R. Kreuder, G. Santoni, T. Rein, O. Reiser, *Synlett* **2001**, 1395–1398.
6. L. F. Tietze, T. Hippe, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 1043–1044.
7. L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996,** *35,* 651–652.
8. (a) *Combinatorial Chemistry–Synthesis, Analysis, Screening* (Ed.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999;** (b) *Solid-Phase Organic Synthesis* (Ed.: K. Burgess), Wiley, New York, **1999**; (c) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase,* Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; (d) P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies,* Wiley, New York, **2000**; (e) *Solid-Phase Organic Syntheses, Vol. 1* (Ed.: A. W. Czarnik), Wiley, New York, **2001**; (f) *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
9. D. Goff, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39,* 1477–1480.
10. P. Righi, N. Scardovi, E. Marotta, P. ten Holte, B. Zwanenburg, *Org. Lett.* **2002**, *4,* 497–500.
11. G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42,* 787–790.
12. G. Zech, H. Kunz, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10,* 4136–4149.
13. K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40,* 1851–1854.
14. M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46,* 415–418.
15. (a) A. Kuschel, T. Anke, R. Velten, D. Klostermeyer, W. Steglich, B. König, *J. Antibiot.* **1994**, *47,* 733–739; (b) R. Velten, D. Klostermeyer, B. Steffan, W. Steglich, A. Kuschel, T. Anke, *J. Antibiot.* **1994**, *47,* 1017–1024; (c) R. Velten, W. Steglich, T. Anke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5,* 1229–1232.
16. U. Reiser, J. Jauch, *Synlett* **2001**, 90–92.
17. R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1184–1190.
18. H. Miyabe, K. Fujii, H. Tanaka, T. Naito, *Chem. Commun.* **2001**, 831–832.
19. (a) J. H. Clark, *Green Chemistry* **1999**, *1,* 1–8; (b) J. H. Clark, P. Smith, *Innovations in Pharmaceutical Technology* **2005**, *16,* 94–97.
20. G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Tetrahedron* **2000**, *56,* 6899–6911.
21. G. Kaupp, J. Schmeyers, A. Kuse, A. Atfeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38,* 2896–2899.
22. P. Spearing, G. Majetich, J. Bhattacharyya, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60,* 399–400.
23. F. M. Moghaddam, M. Ghaffarzadeh, S. H. Abdi-Oskoui, *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 574–575.
24. L. D. S. Yadav, A. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44,* 5637–5640.
25. V. V. V. N. S. RamaRao, G. Venkat Reddy, D. Maitraie, S. Ravikanth, R. Yadla, B. Narsaiah, P. Shanthan Rao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60,* 12231–12237.
26. O. Correc, K. Guillou, J. Hamelin, L. Paquin, F. Texier-Boullet, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45,* 391–395.
27. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, A. Humera, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27,* 279–282.

28. Обзоры по применению микроволнового облучения в органическом синтезе: (a) S. Caddick, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10403–10432; (b) S. A. Galema, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 233–238; (c) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé, *Synthesis* **1998**, 1213–1234; (d) G. Majetich, R. Hicks, *J. Microwave Power and Electromagnetic Energy* **1995**, *30*, 27–45; (e) A. Loupy, L. Perreux, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199–9223; (f) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225–9238; (g) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717–727.

29. J. Efskind, K. Undheim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837–2839.

30. (a) J. Efskind, C. Römming, K. Undheim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2697–2703; (b) K. Undheim, J. Efskind, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4847–4857.

31. (a) M. Shanmugasundaram, S. Manikandan, R. Raghunathan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 997–1003; (b) S. Manikandan, M. Shanmugasundaram, R. Raghunathan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8957–8962.

32. (a) M. F. Grundon, *The Alkaloids: Quinoline Alkaloids Related to Anthranilic Acids*, Vol. 32, Academic, London, **1988**, p. 341; (b) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 77–89; (c) G. Brader, M. Bacher, H. Greger, O. Hofer, *Phytochemistry* **1996**, *42*, 881–884; (d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 697–709.

33. (a) H. A. Abd El-Nabi, *Pharmazie* **1997**, *52*, 28–31; (b) I. S. Chen, S. J. Wu, I. J. Tsai, T. S. Wu, J. M. Pezzuto, M. C. Lu, H. Chai, N. Suh, C. M. Teng, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1206–1211.

34. H. Surya Prakash Rao, K. Jeyalakshmi, S. P. Senthilkumar, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2189–2199.

35. M. C. Bagley, D. D. Hughes, H. M. Sabo, P. H. Taylor, X. Xiong, *Synlett* **2003**, 1443–1446.

36. Y. Kang, Y. Mei, Y. Du, Z. Jin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4481–4484.

37. R. Schobert, S. Siegfried, G. J. Gordon, D. Mulholland, M. Nieuwenhuyzen, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4561–4564.

38. R. Schobert, G. J. Gordon, G. Mullen, R. Stehle, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1121–1124.

39. E. L. O. Sauer, L. Barriault, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8569–8575.

40. S. Tu, C. Miao, Y. Gao, F. Fang, Q. Zhuang, Y. Feng, D. Shi, *Synlett* **2004**, 255–258.

41. D. Tejedor, D. González-Cruz, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, M. López Rodríguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390–8391.

42. D. Tejedor, A. Santos-Expósito, D. González-Cruz, J. J. Marrero-Tellado, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1042–1045.

43. J.-F. Liu, P. Ye, K. Sprague, K. Sargent, D. Yohannes, C. M. Baldino, C. J. Wilson, S.-C. Ng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3363–3366.

44. H. McNab, S. Parsons, E. Stevenson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2047–2048.

45. S. Ce, Z. C. Chen, Q. G. Zheng, *Synthesis* **2003**, 555–559.

46. M. Baidossi, A. V. Joshi, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1885–1887.

47. (a) M. C. Mitchell, V. Spikmans, A. J. de Mello, *Analyst* **2001**, *126*, 24–27; (b) M. C. Mitchell, V. Spikmans, A. Manz, A. J. de Mello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1* **2001**, 514–518.

48. L. F. Tietze, H. Evers, E. Töpken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 903–905.

49. L. F. Tietze, H. Evers, E. Töpken, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4200–4205.

50. L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4245–4257.

51. N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.